

544, 275

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 8 月 19 日 (19.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/069808 A1

(51) 国際特許分類: C07D 233/64, 401/12, 401/14, 403/12, 491/20, A61K 31/4164, 31/4178, 31/4439, 41/454, 31/4709, 31/5377, 31/55, A61P 9/00, 9/10, 13/12, 29/00, 31/18, 37/02, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

児島県鹿児島市皇徳寺台 3 丁目 5 4 - 1 9 Kagoshima (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001181

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-031068 2003 年 2 月 7 日 (07.02.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

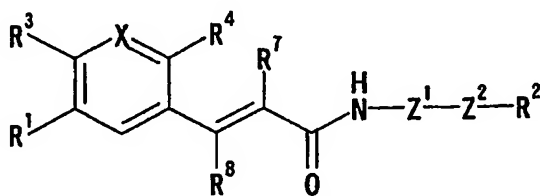
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白石 充 (SHI-RAISHI, Mitsuru) [JP/JP]; 〒6610002 兵庫県尼崎市塚口町 4 丁目 3 3 - 2 6 Hyogo (JP). 瀬戸 雅樹 (SETO, Masaki) [JP/JP]; 〒5670833 大阪府茨木市学園町 5 - 4 - 2 0 6 Osaka (JP). 合川 勝二 (AIKAWA, Katsuji) [JP/JP]; 〒5691024 大阪府高槻市寺谷町 2 4 - 1 8 Osaka (JP). 神崎 直之 (KANZAKI, Naoyuki) [JP/JP]; 〒5670867 大阪府茨木市大正町 2 - 1 5 - 2 0 3 Osaka (JP). 馬場 昌範 (BABA, Masanori) [JP/JP]; 〒8910103 鹿

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ACRYLAMIDE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE

(54) 発明の名称: アクリルアミド誘導体、その製造法および用途



(I)

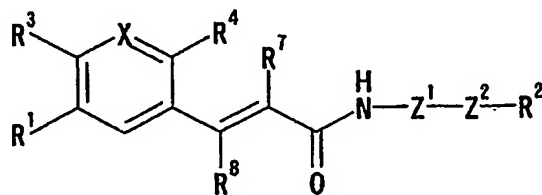
(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) [wherein R¹ represents a 5- or 6-membered ring; R³ represents hydrogen, lower alkyl, or lower alkoxy; R⁷ and R⁸ each represents hydrogen or lower alkyl; Z¹ represents a 5- or 6-membered aromatic ring; Z² represents a group represented by Z^{2a}-W¹-Z^{2b} (Z^{2a} and Z^{2b} each represents oxygen, S(O)_m (m is 0, 1,or 2), imino, or a bond and W¹ represents an alkylene chain); X represents CR (R represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, or acyl, provided that R may form a 5- or 6-membered alicyclic heterocyclic group in cooperation with the adjacent R⁴) or nitrogen; R⁴ represents NR⁵R⁶ (R⁵ and R⁶ each represents hydrogen, a hydrocarbon group, a heterocyclic group, or acyl, or R⁵ is bonded to R⁶ to form a heterocyclic group represented by NR⁵R⁶); and R² represents (1) amino in which the nitrogen atom may be in the form of a quaternary ammonium or oxide, (2) a nitrogenous heterocyclic group in which the ring-constituting atoms may include a sulfur or oxygen atom and the nitrogen atom may be in the form of a quaternary ammonium or oxide, etc.] or a salt of the compound. The compound has excellent antagonistic activity against CCR5 and is useful as a preventive/therapeutic agent for diseases caused by HIV infection in human peripheral blood mononuclear cells, especially for AIDS.

[続葉有]

WO 2004/069808 A1



(57) 要約:



〔式中、 R^1 は5または6員環を、 R^3 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R^7 、 R^8 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を、 Z^1 はさらに5または6員の芳香環を、 Z^2 は $Z^{2a}-W^1-Z^{2b}$ (Z^{2a} および Z^{2b} はそれぞれO, S (O) m (m は0、1または2を示す)、イミノ基または結合手を、 W^1 はアルキレン鎖を示す) で表される基を、 X はCR (R は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基を示すかまたは隣接の R^4 と5または6員環脂環式複素環基を形成していてもよい) またはNを、 R^4 は NR^5R^6 (R^5 、 R^6 はそれぞれ水素原子、炭化水素基、複素環基またはアシル基を示す) を示すか、または R^5 と R^6 が結合し NR^5R^6 で複素環基を示し、 R^2 は(1)窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基などを示す〕で表される化合物またはその塩。

当該化合物を優れたCCR5拮抗作用を示し、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用である。

明細書

アクリルアミド誘導体、その製造法および用途

5 技術分野

本発明は、CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用を有する新規環状化合物およびその用途に関する。

背景技術

- 10 近年、AIDS（後天性免疫不全症候群）の治療法としてHIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。
- 15 HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型でGタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えら
- 20 れている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待され、CCR5拮抗作用を有する新規アミド誘導体を合成した例が、下記の特許文献1、特許文献2、特許文献3などの特許出願に記載されているが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDS
- 25 の治療薬として商品化された例は未だ報告されていない。また、下記の特許文献4にはCCR5拮抗作用を有する化合物がAIDSの予防治療薬として有用であることが

記載されているが、当該化合物は、本願の化合物とは構造が異なる。

特許文献1：国際公開第99／32100号パンフレット

特許文献2：特願平10－234388号公報

特許文献3：特願平10－363404号公報

5 特許文献4：特開2001－026586号公報

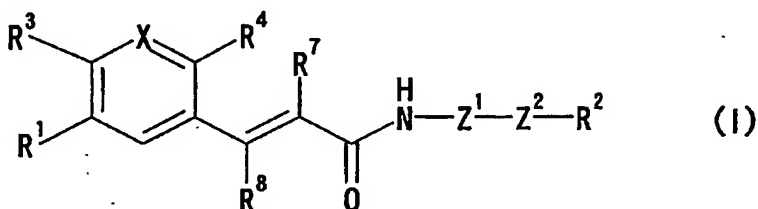
発明の開示

本発明は、CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用に基づき、HIV感染症、特にAIDSの予防・治療薬として有用な新規二環性化合物を提供するものである。

10 本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式(I)で表わされる化合物またはその塩（以下、化合物(I)と称することがある）が、CCR拮抗作用、特に優れたCCR5拮抗作用を示すなどの臨床上望ましい医薬効果を有することを見い出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

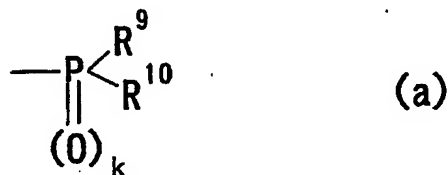
15 (1) 式：



[式中、R¹は置換されていてもよい5または6員環を、R³は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ基を、R⁷、R⁸はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を、Z¹はさらに置換されていてもよい5または6員の芳香環を、Z²は－Z^{2a}－W¹－Z^{2b}－（
 20 Z^{2a}およびZ^{2b}はそれぞれO，S（O）_m（mは0，1または2を示す）、置換されていてもよいイミノ基または結合手を、W¹は置換されていてもよいアルキレン鎖、置換されていてもよいアルケニレン鎖または結合手を示す）で表される基を、X

はC R (Rは水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアシル基を示すかまたは隣接のR⁴と5または6員環脂環式複素環基を形成していてもよい) またはNを、R⁴はNR⁵R⁶ (R⁵、R⁶はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) を示すか、またはR⁵とR⁶が結合しNR⁵R⁶で置換されていてもよい複素環基を示し、R²は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されて

10 いてもよい含窒素複素環基、(3)式:



- (式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R⁹およびR¹⁰は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、
- 15 (4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物またはその塩、
- (2)上記(1)記載の化合物のプロドラッグ、
- (3)R¹がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モル
- 20 ホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランである上記(1)記載の化合物、
- (4)R¹が置換されていてもよいベンゼンである上記(1)記載の化合物、
- (5)NR⁵R⁶が置換されていてもよい複素環基である上記(1)記載の化合物、

(6) Z^1 が (1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基および (3) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基から選ばれた置換基で置換されていてもよいベンゼンである上記 (1) 記載の化合物、

5 (7) Z^1 がメチル基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいベンゼンである上記 (1) 記載の化合物、

(8) Z^2 が $-Z^{2a} - W^2 - Z^{2b} - [Z^{2a}$ および Z^{2b} はそれぞれ O、 $S(O)_m$ (m は 0、1 または 2 を示す)、置換されていてもよいイミノ基または結合手を示し、 W^2 は置換されていてもよいアルキレン鎖を示す] で表される基である上記 (1)

10 記載の化合物、

(9) Z^2 が $-CH_2 -$ 、 $-CH(OH) -$ または $-S(O)_m - CH_2 -$ (m は 0、1 または 2 を示す) で表される基である上記 (1) 記載の化合物、

(10) Z^2 が $-S(O)_m - CH_2 -$ (m は 0、1 または 2 を示す) で表される基である上記 (1) 記載の化合物、

15 (11) R^2 が (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 置換されていてもよいアミジノ基または (4) 置換されていてもよいグアニジノ基である上記 (1) 記載の化合物、

20 (12) R^2 が置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよい含窒素複素環基である上記 (1) 記載の化合物、

(13) R^2 が式 $-NR^2R'$ (R および R' はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す) で表されるである上記 (1) 記載の化合物、

25

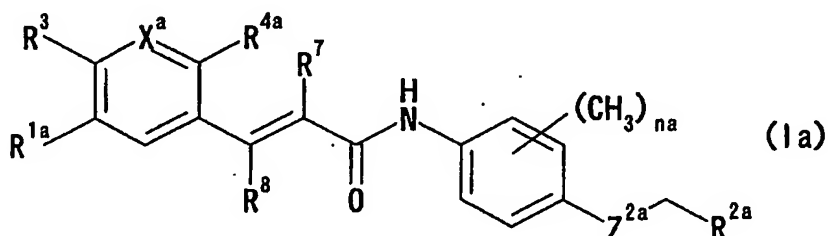
5

(14) R^2 が置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物、

(15) R^2 が置換されていてもよいイミダゾリル基または置換されていてもよいトリアゾリル基である上記(1)記載の化合物、

- 5 (16) R^1 がそれぞれ置換基としてハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルコキシを有していてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピラン、 Z^1 が(1)ハロゲン原子、
- 10 (2)ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基および(3)ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基から選ばれた置換基で置換されていてもよいベンゼン、 Z^2 が $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-$ [Z^{2a} および Z^{2b} はそれぞれO、 $S(O)_m$ (m は0、1または2を示す)、 $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていてもよいイミノ基または結合手、 W^1 が結合手またはそれぞれ置換基として $C_1 -$
- 15 6 アルキル、水酸基、ヒドロキシイミノ、 $C_1 - 6$ アルコキシイミノ有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン鎖または $C_2 - 4$ アルケニレン鎖、 R^2 が $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基または環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよく、 $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環基である上記(1)記載の化合物、

- 20 (17) 式：



[式中、 R^{1a} は ($C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ) フェニルを、 R^{2a} は
(1) $N - C_1 - 6$ アルキル- N -テトラヒドロピラニルアミノ、(2) 置換されてい

てもよい $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよいイミダゾリルまたは (3) 置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよいトリアゾリルを、 R^{4a} は $NR^{5a}R^{6a}$ (R^{5a} 、 R^{6a} が結合し $NR^{5a}R^{6a}$ で置換されていてもよい複素環基を示す) を、 X^a は CH または N を、 n_a は 0 または 1 を、 Z^{2a} は結合手、S、SO または SO_2 を示し、他の記号は前記と同意義である] で表される化合物またはその塩、

(18) Z^{2a} が SO である上記 (17) 記載の化合物、

(19) Z^{2a} の立体配置が (S) の SO である上記 (18) 記載の化合物、

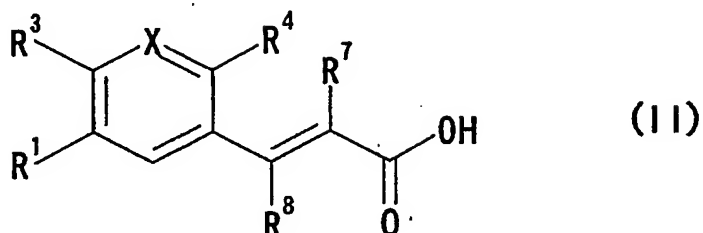
(20) R^{4a} が置換されていてもよい 1-ピロリジニル基である上記 (17) 記載の化合物、

(21) (Ss) - (2E) - 3- [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4- [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、(Ss) - (2E) - 3- [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4- [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、(Ss) - (2E) - 3- [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-カルボキシピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4- [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミドおよびそれらのジアステレオマー、

(22) (Ss) - (2E) - 3- [5- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 2- [3- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] ピリジン-3-イル] - 2-メチル-N- [4- [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミドおよびそのジアステレオマー、(S) - (2E) - 3- [5- [4- (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル] - 2-メチル-N- [4- [[(1-プロピル

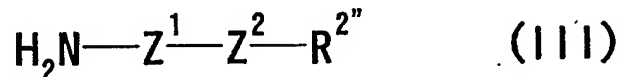
ー 1 H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、

(23) 式:

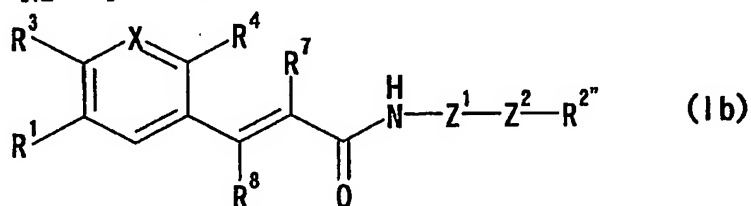


(式中、各記号は前記と同意義である) で表される化合物、その塩またはその反応性

5 誘導体と、式:



(式中、 $\text{R}^{2''}$ は (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基または (3) 式 (I a) で表される基を示し、他の記号は前記と同意義である) で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付し、所望により、脱保護反応、酸化・還元反応および/または四級化反応に付すことを特徴とする式:



(式中、各記号は前記と同意義である) で表される化合物またはその塩の製造法、

(24) 式 (I) で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグからなる医薬、

(25) CCR 拮抗剤である上記 (24) 記載の医薬、

15 (26) CCR が CCR 5 および/または CCR 2 である上記 (25) 記載の医薬、

(27) CCR が CCR 5 である上記 (25) 記載の医薬、

(28) HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症または動脈硬化の予防・治療剤である上記(24)記載の医薬、

(29) HIVの感染症の予防・治療剤である上記(24)記載の医薬、

5 (30) AIDSの予防・治療剤である上記(24)記載の医薬、

(31) AIDSの病態進行抑制剤である上記(24)記載の医薬、

(32) HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症、動脈硬化または移植片対宿主病の予防または治療方法であって、それを必要とする対象に上記(1)記載の化合物、その塩または
10 そのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする方法、および

(33) HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症、動脈硬化または移植片対宿主病の予防・治療剤を製造するための上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用等に関する。

15

発明を実施するための最良の形態

上記式(I)中、 R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員環基」の「5または6員環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタンジエン、シク
20 ロヘキサレンジエンなどの5または6員の脂肪族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテ
25 ロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン

、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の非芳香族複素環などから水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられるが、なかでも、「5または6員環」としては、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン（好ましくは、6員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

R¹ で示される「置換されていてもよい5または6員環基」の「5または6員環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

R¹ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

R¹ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1ないし10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁ - C₁₀ アルキル、好ましくは低級（C₁ - C₆）アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C₁ - C₄ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基

(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

R^1 の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲ

ン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

R^1 の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、（1）置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級（ $C_1 - 6$ ）アルキルなどが挙げられる）；

（2）置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1または2個のヘテロ原子を含有する飽和の5または6員複素環基など（好ましくはテトラヒドロピラニルなど）；などが挙げられる）；

（3）置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_2 - 6$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

（4）置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

（5）置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_1 - 4$ アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

（6）ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2ないし4のア

ルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数 1 ないし 4 のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

5 (7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などの置換基が挙げられ、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、および (7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換
10 基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノ
15 など）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリ
20 フルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環（例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチ
25 アゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1 また

は2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。〕などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

R^1 の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 R^1 の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

（1）置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられる）；

（2）置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる）；

（3）置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

（4）置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）が挙げられる）などが好ましく、

上記した（1）置換されていてもよいアルキル、（2）置換されていてもよいシクロアルキル、（3）置換されていてもよいアラルキル、および（4）置換されていても

よいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

R^1 の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 R^1 の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1または2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも（1）置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級（ $C_1 - 6$ ）アルキルなどが挙げられる）；

（2）置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

（3）置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペ

ンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_2 - 6$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

（4）置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

（5）ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2ないし4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1ないし4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

（6）置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などが好ましく、

上記した（1）置換されていてもよいアルキル、（2）置換されていてもよいシクロアルキル、（3）置換されていてもよいアルケニル、（4）置換されていてもよいシクロアルケニル、（5）置換されていてもよいアシル、および（6）置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフ

ルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

また、 R^1 の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基
5 同士が結合して、環状アミノ基 (例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員環の環構成窒素原子から水素原子 1 個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など) を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など

10)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエト
15 キシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

R^1 の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

25 (1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブ

ロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_3-7 シクロアルキルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級(C_2-6)アルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよい5または6員の単環の芳香族基 (例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる) などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等) が挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5または6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モ

ルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

R^1 の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級($C_1 - 6$) アルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級($C_2 - 6$) アルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級 ($C_1 - 6$) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど）などが挙げられ、上記した (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および (6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

R^1 の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の 5 または 6 員の同素または複

素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

かかる R^1 の置換基は、1ないし4個（好ましくは、1または2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、 R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員環」の「5または6員環」が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレン（例、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンオキシ（例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$ など）、低級（ $C_1 - 6$ ）アルキレンチオ（例、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH$

$_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{S} - \text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ など)、低級 ($\text{C}_1 - 6$) アルキレンジオキシ (例、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{O} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ など)、低級 ($\text{C}_1 - 6$) アルキレンジチオ (例、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{S} -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} -$ など)、オキシ低級 ($\text{C}_1 - 6$) アルキレンアミノ (例、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ など)、オキシ低級 ($\text{C}_1 - 6$) アルキレンチオ (例、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{S} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} -$ など)、低級 ($\text{C}_1 - 6$) アルキレンアミノ (例、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ など)、低級 ($\text{C}_1 - 6$) アルキレンジアミノ (例、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ 、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ など)、チア低級 ($\text{C}_1 - 6$) アルキレンアミノ (例、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ など)、低級 ($\text{C}_2 - 6$) アルケニレン (例、 $-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} -$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} -$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 -$ など)、低級 ($\text{C}_4 - 6$) アルカジエニレン (例、 $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} -$ など)などを形成していてもよい。

さらに、 R^1 の置換基 2 個が互いに結合して形成する 2 価の基は、 R^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員環」の「5 または 6 員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基 (ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などを 1 ないし 3 個有していてもよい。

R^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員環基」の「5 または 6 員環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級 ($\text{C}_1 - 4$) アルコキシ化されていてもよい低級 ($\text{C}_1 - 4$) アルキル (例、メチル、エチル

、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、
5 、*t*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン (例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1または2個の低級 ($C_1 - 4$) アルキル、ホルミルまたは低
10 級 ($C_2 - 4$) アルカノイルで置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5または6員の環状アミノ基 (例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど) などが挙げられる。

15 上記 R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの $C_1 - 6$ アルキルなどが挙げられる。

上記 R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」の低級アルコキシ
20 基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどの $C_1 - 6$ アルコキシが挙げられる。

該「置換されていてもよい低級アルキル基」および「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、アミノ、モノ (低級アルキル) アミノ、ジ (低級アル
25 ルキル) アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

該モノ (低級アルキル) アミノおよびジ (低級アルキル) アミノが有する低級アル

キルとしては、例えば、上記の R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基と同様のものがあげられる。

該低級アルカノイルとしては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、など $C_2 - 6$ アルカノイルが挙げられる。

- 5 なかでも、 R^3 としては、置換されていてもよい低級 $C_1 - 6$ アルキル基が好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基が好ましい。

上記 R^4 で示される NR^5R^6 において、 R^5 、 R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、

- 10 (1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級 ($C_1 - 6$) アルキル、さらに好ましくは低級 ($C_1 - 4$) アルキルなどが挙げられる) ;

- 15 (2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;

- (3) アルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級 ($C_2 - 6$) アルケニルなどが挙げられる) ;

- 20 (4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

- 25 (5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2ないし10のアルキニル、好ましくは低級 ($C_2 - 6$) アルキニルなどが挙げられる) ;

- (6) アラルキル (例えば、フェニル- $C_1 - 4$ アルキル (例、ベンジル、フェネチ

ルなど)などが挙げられる) ;

(7) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) ;

(8) シクロアルキル-アルキル (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチルなどの

5 C₃ - ₇ シクロアルキル-C₁ - ₄ アルキルなどが挙げられる) ;

などが挙げられ、

上記した (1) アルキル、(2) シクロアルキル、(3) アルケニル、(4) シクロアルケニル、(5) アルキニル、(6) アラルキル、(7) アリールおよび (8) シクロアルキル-アルキルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C₁ - ₄ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C₁ - ₄ アルキルアミノ、ジ C₁ - ₄ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化
15 されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C₁ - ₄ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C₁ - ₄ アルキルカルバモイル、ジ C₁ - ₄ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁ - ₄ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁ - ₄ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロ
20 エトキシなど)、C₁ - ₄ アルキレンジオキシ (例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-など)、置換されていてもよいスルホンアミド [例、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C₁ - ₄ アルキルアミノ、ジ C₁ - ₄ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノなど) が -SO₂-
25 に結合して形成される基など]、ホルミル、C₂ - ₄ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁ - ₄ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタン

スルホニルなど)、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

該「置換されていてもよい複素環基」および R^4 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環または非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基などが挙げられる。該芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環などが挙げられ、該非芳香族複素環としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の非芳香族複素環および上記芳香族複素環の一部または全部の結合が飽和の結合である非芳香族複素環など（好ましくは、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環）が挙げられる。

上記 R^4 で示される NR^5R^6 において、 R^5 、 R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」の置換基としては、 R^4 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の置換基として述べたものが挙げられる。

置換されていてもよい炭化水素基としてはハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニルが好ましく、

上記 R^4 で示される NR^5R^6 において、 R^5 、 R^6 で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員環基」の「5または6員環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様のものが挙げられ、なかでもハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、ホルミル、ハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_2 - 5$ アルカノイルなどがより好い。

R^5 、 R^6 としては、ハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、ホルミル、ハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_2 - 6$ アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、プロピル、イソブチル、イソブテニルまたは3-ヒドロキシ-2-メチルプロピルが好ましい。 R^5 、 R^6 の他の好ましい態様としては、式 $-(CH_2)_s-R^*$ [式中、 s は0または1を示し、 R^* は置換されていてもよい5または6員環基（例えば、 R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員環基」と同様なものなど；好ましくはハロゲン、ハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、ハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシなどでそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリルなど）を示す。] で表される基などが挙げられる。

これらの中でも R^5 、 R^6 は1) $C_1 - 6$ アルキル、2) $C_2 - 6$ アルケニル、3) $C_6 - 10$ アリール、4) $C_6 - 10$ アリール-メチル、5) 複素環基および6) 複素環メチル（上記1）、2) はハロゲン、水酸基、またはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよく、上記3)、4)、5) および6) はハロゲン、水酸基、またはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、またはハロゲン、水酸基、またはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシで置換されていてもよい）であるものが好ましい。

上記 R^4 で示される NR^5R^6 において、 R^5 と R^6 が結合して NR^5R^6 で形成される置換されていてもよい複素環基としては、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、オ

キサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロピ
リジニル、ピペラジニル、アゼピニル、オキサアゼピニル、チアゼピニル、ジアゼピ
ニル、アゾシニル、オキサアゾシニル、チアゾシニル、ジアゾシニルなどの4ないし
5 10員の脂環式環状アミノ、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル
などの5ないし10員の芳香族環状アミノなど（好ましくは、上記5ないし8員の脂
環式環状アミノ、より好ましくはピロリジニルなどの5員の脂環式環状アミノ）が挙
げられる。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、
ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換
10 されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換さ
れていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アル
キルアミノ、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、
ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化または
アミド化されていてもよいカルボキシル基〔例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシ
15 カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、カルバモイル、
モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル
など）、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル（ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバ
モイル、エチルメチルカルバモイルなど）など〕、置換されていてもよい $C_1 - 4$ ア
ルキル（たとえば、メチル、エチル、プロピルなどの他、トリフルオロメチル、など
20 のハロゲン化アルキル、たとえば、アセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチ
ル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチルなどの $C_2 - 3$ アルカノイルオ
キシ- $C_1 - 3$ アルキルなど、たとえばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなどの
 $C_1 - 4$ ヒドロキシアルキル）、置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メト
キシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエト
25 キシ、カルボキシ $C_1 - 4$ アルコキシ、カルバモイル $C_1 - 4$ アルコキシ、テトラヒド
ロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカ

ノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 $C_1 - 3$ アルキレンジオキシ（メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、アセタール化（ $C_1 - 4$ ジアルコキシ、1,3-ジオジソラン、1,3-ジオキササンなど）されていてもよいオキソ基などが挙げられ、

5 置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

上記 R^7 、 R^8 のそれぞれで示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの $C_1 - 6$ アルキルなどが挙げられる。

10 該「置換されていてもよい低級アルキル基」および「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

15 該モノ（低級アルキル）アミノおよびジ（低級アルキル）アミノが有する低級アルキルとしては、例えば、上記の R^7 、 R^8 のそれぞれで示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基と同様のものがあげられる。

該低級アルカノイルとしては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、など $C_2 - 6$ アルカノイルが挙げられる。

20 なかでも、 R^7 、 R^8 のそれぞれとしては、置換されていてもよい低級 $C_1 - 6$ アルキル基が好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基が好ましい。

上記Xで示されるCRにおいてRで示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの $C_1 - 6$ アルキルなどが挙げられる。

25 上記Xで示されるCRにおいてRで示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシな

どの $C_1 - 6$ アルコキシが挙げられる。

該「置換されていてもよい低級アルキル基」および「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

該モノ（低級アルキル）アミノおよびジ（低級アルキル）アミノが有する低級アルキルとしては、例えば、上記の R^3 で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基と同様のものがあげられる。

該低級アルカノイルとしては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど $C_2 - 6$ アルカノイルが挙げられる。

上記 X で示される CR において R で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員環基」の「5 または 6 員環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様のものが挙げられ、なかでもハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、ホルミル、ハロゲン化または水酸化されていてもよい $C_2 - 5$ アルカノイルなどがより好い。

なかでも、 R としては、置換されていてもよい低級 $C_1 - 6$ アルキル基が好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基が好ましい。

X と R^4 が結合して形成される 5 または 6 員環脂環式複素環としてはたとえばピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンなどが挙げられる。これらは環状の任意の位置に置換基を有していてもよく、該置換基としては R^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員環」における「5 または 6 員環」の置換基として述べたものが挙げられる。

上記式 (I) 中、 Z^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環」としては、ベンゼンなどの 6 員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサ

ゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1 または 2 種のヘテロ原子 1 ないし 4 個を含有する 5 または 6 員の芳香族複素環、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジン等の縮環芳香族複素環などが挙げられ、なかでも、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ベンズイミダゾール、などが好ましく、とりわけベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ベンズイミダゾール（好ましくはベンゼン）が好ましく用いられる。

Z^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環」は、 R^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員環基」の「5 または 6 員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基を有していてもよく、なかでも、置換基としてハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（例、メチル、エチル、トリフィルオロメチル、トリフルオロエチルなど）およびハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）などが好ましいが、 X^2 および Z^2 以外の置換基を有していないことが好ましく、また、 Z^1 が 6 員環（好ましくはベンゼン）であるとき、 Z^2 の置換位置は X^2 のパラ位であることが好ましい。また Z^1 としては置換基としては 1) ハロゲン原子、2) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基または 3) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基を有していてもよいベンゼンが好ましく、特に置換基としてメチル基またはトリフルオロメチル基を有していてもよいベンゼンが好ましい。

上記式 (I) 中、 Z^2 で示される式 $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-$ および $-Z^{2a}-W^2-Z^{2b}-$ において、 Z^{2a} および Z^{2b} のそれぞれで示される「置換されていてもよいイミノ基」の置換基 (R^a) としては、水素原子、置換されていてもよい低級 (C

1 - 6) アルキル [例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヒドロキシC₁ - 6 アルキル (例、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルなど)、ハロゲン化C₁ - 6 アルキル (例、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなど)、シアノ化C₁ - 6 アルキル (例、シアノエチル、シアノプロピルなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシC₁ - 6 アルキルなど]、ホルミル、低級 (C₂ - 5) アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、低級 (C₁ - 6) アルキルスルホニル (メチルスルホニル、エチルスルホニルなど) などが挙げられる。

10 W¹、W² で示される「置換されていてもよいアルキレン基」のアルキレン鎖としては、例えば -(CH₂)_{k₁} - (k₁ は 1 ないし 4 の整数) で表されるアルキレン鎖などが挙げられる。W¹ で示される「置換されていてもよいアルケニレン基」のアルケニレン基としては、例えば -(CH₂)_{k₂} - (CH=CH) - (CH₂)_{k₃} - (k₂ および k₃ は同一または異なって 0, 1 または 2 を示す。ただし、k₂ と k₃ との和は 15 2 以下である) で表されるアルケニレン鎖などが挙げられる。該 W¹、W² で示されるアルキレン基、アルケニレン基は任意の位置 (好ましくは炭素原子上) に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成するアルキレン鎖、アルケニレン鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、低級 (C₁ - 6) アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 (C₃ - 7) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級 (C₂ - 7) アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、水酸基、オキソ、ヒドロキシイミノ基、置換されていてもよい低級 (C₁ - 6) アルコキシイミノ基などが挙げられ、好ましくは、炭素数 1 ないし 6 の低級アルキル

(好ましくは、 $C_1 - 3$ アルキル)、水酸基、オキソ、ヒドロキシイミノ基、(水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ基、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)等の極性基で置換されていてもよい)低級($C_1 - 6$)アルコキシイミノ基などが挙げられる。

該エステル化されていてもよいホスボノ基としては、 $P(O)(OR^{12})(OR^{13})$ [式中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ水素、炭素数 1 ないし 6 のアルキル基または炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基を示し、 R^{12} および R^{13} は互いに結合して 5 ないし 7 員環を形成していてもよい] で表されるものが挙げられる。

上記式中、 R^{12} および R^{13} で表される炭素数 1 ないし 6 のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数 1 ないし 6 の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数 1 ないし 3 の低級アルキルが挙げられる。 R^{12} および R^{13} としては、同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましい。また、 R^{12} および R^{13} は互いに結合して 5 ないし 7 員環を形成する場合、 R^{12} と R^{13} とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ で表される直鎖状の $C_2 - 4$ アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシ基のエステル体としては、カルボキシ基と炭素数 1 ないし 6 のアルキル基または炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカル

ルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

該アミド化されていてもよいカルボキシル基のアミド体としては、カルボキシル基と炭素数 1 ないし 6 のアルキルアミノ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルアミノ基または 5 ないし 8 員環状アミン（例、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなど）とが結合したものの、例えばカルバモイル、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等が挙げられる。

10 Z^2 としては、 Z^{2a} および Z^{2b} のいずれか一方が O 、 $S(O)_m$ (m は 0、1 または 2) または $-N(R^a)-$ (R^a は水素原子または置換されていてもよい低級 C_{1-4} アルキル基を示す) で他方が結合手であり、 W が $-(CH_2)_p-$ (p は 1 ないし 3 の整数を示す) または Z^2 が $-CH(OH)-$ である 2 価の基が好ましく、 Z^{2a} および Z^{2b} のいずれか一方が O 、 $S(O)_m$ (m は 0、1 または 2) で他方が
15 結合手であり、 W が $-(CH_2)_p-$ (p は 1 ないし 3 の整数を示す) または Z^2 が $-CH(OH)-$ である 2 価の基がさらに好ましく、さらに Z^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-S(O)_m-CH_2-$ (m は 0、1 または 2 を示す) が好ましく、 $-S(O)_m-CH_2-$ (m は 0、1 または 2 を示す) が特に好ましい。とりわけ、 Z^{2a} が Z^1 と結合している場合、 $-SOCH_2-$ が好ましい。

20 Z^{2a} は、結合手、 S 、 SO または SO_2 を示すが、中でも SO が好ましく、この場合、 SO の立体配置が (S) のものが好ましい。

Z^1 における Z^2 の結合位置は、 Z^1 が例えばベンゼン環の場合、任意の位置でよいが、パラ位であることが好ましい。

上記式 (I) 中、 R^2 で示される「置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」としては、1 または 2 個の置換基を有していてもよいアミノ基、3 個の置換基を有し、窒素原子が 4 級アンモニウ

ム化されているアミノ基などが挙げられる。窒素原子上の置換基が2個以上である場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよく、窒素原子上の置換基が3個である場合、 $-N^+ R^p R^q R^r$ 、 $-N^+ R^p R^q R^r$ および $-N^+ R^p R^q R^r$ (R^p 、 R^q および R^r はそれぞれ異なって、水素または置換基を示す) のいずれのタイプのアミノ基であってもよい。また、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- などが好ましい。

該アミノ基の置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどの C_3-8 シクロアルキルなどが挙げられる)；

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、1-オキシド、ピペリジンなど(好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど)を形成していてもよく、アミノ基との結合位置は3位または4位(好ましくは、4位)が好ましい；

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン（例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど）、テトラヒドロナフタレン（例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど）など（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；

5 (2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1または2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニルなど（好ましくは、炭素数1または2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_2 - 6$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

15 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_1 - 4$ アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

20 (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2ないし4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1ないし4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、炭素数1ないし4のアルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、炭素数7ないし10のアラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）などが挙げられる）；

25 (7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）；

(8) 置換されていてもよい複素環基（例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イ

ミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など；好ましくは、5または6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など；さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5または6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など）などの置換基が挙げられる。また、該アミノ基の置換基同士が結合して、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどの5ないし7員の環状アミノを形成していてもよい。

上記した（1）置換されていてもよいアルキル、（2）置換されていてもよいシクロアルキル、（3）置換されていてもよいアルケニル、（4）置換されていてもよいシクロアルケニル、（5）置換されていてもよいアラルキル、（6）置換されていてもよいアシル、（7）置換されていてもよいアリール、および（8）置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、水酸

基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基等の極性
 基で置換されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキル (例、ヒドロキシ $C_1 - 4$ アルキ
 ル、シアノ $C_1 - 4$ アルキル、カルボキシル $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシカ
 ルボニル $C_1 - 4$ アルキル、カルバモイル $C_1 - 4$ アルキル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカ
 5 ルバモイル $C_1 - 4$ アルキル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキル
 カルバモイル $C_1 - 4$ アルキル、ピロリジノカルボニル $C_1 - 4$ アルキル、ピペリジノ
 カルボニル $C_1 - 4$ アルキル、モルホリノカルボニル $C_1 - 4$ アルキル、チオモルホリ
 ノカルボニル $C_1 - 4$ アルキルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキ
 シ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリ
 10 フルオロエトキシなど)、 $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、
 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチ
 ル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エ
 タンスルホニルなど)、フェニル-低級 ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキ
 ル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 C
 15 $_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C_1
 $- 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジ
 ン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5ま
 たは6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキ
 シル基 (例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C
 20 $_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、低級 ($C_1 -$
 4) アルコキシ-カルボニル、低級 ($C_7 - 10$) アラルキルオキシ-カルボニル、
 オキソ基 (好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) ア
 ルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ、フェニル-低級
 ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など) などが挙げら
 25 れ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

上記式 (I) 中、 R^2 で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモ

ニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」は、好ましくは

(1) ハロゲン、シアノ、水酸基または $C_3 - 7$ シクロアルキルを 1 ないし 3 個有していてもよい直鎖または分枝状の低級 ($C_1 - 6$) アルキル；

(2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキルまたはフェニル-低級 ($C_1 - 4$) アルキルを 1 ないし 3 個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数 1 または 2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよい $C_5 - 8$ シクロアルキル (例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) ；

(3) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシを 1 ないし 3 個有していてもよいフェニル-低級 ($C_1 - 4$) アルキル；

(4) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシを 1 ないし 3 個有していてもよいフェニル；および

(5) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ-低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ、フェニル-低級 ($C_1 - 4$) アルキル、シアノまたは水酸基を 1 ないし 3 個有していてもよい 5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどから水素原子 1 個を除いて形成される基) から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよいアミノ基である。

上記式 (I) 中、 R^2 で示される「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオ

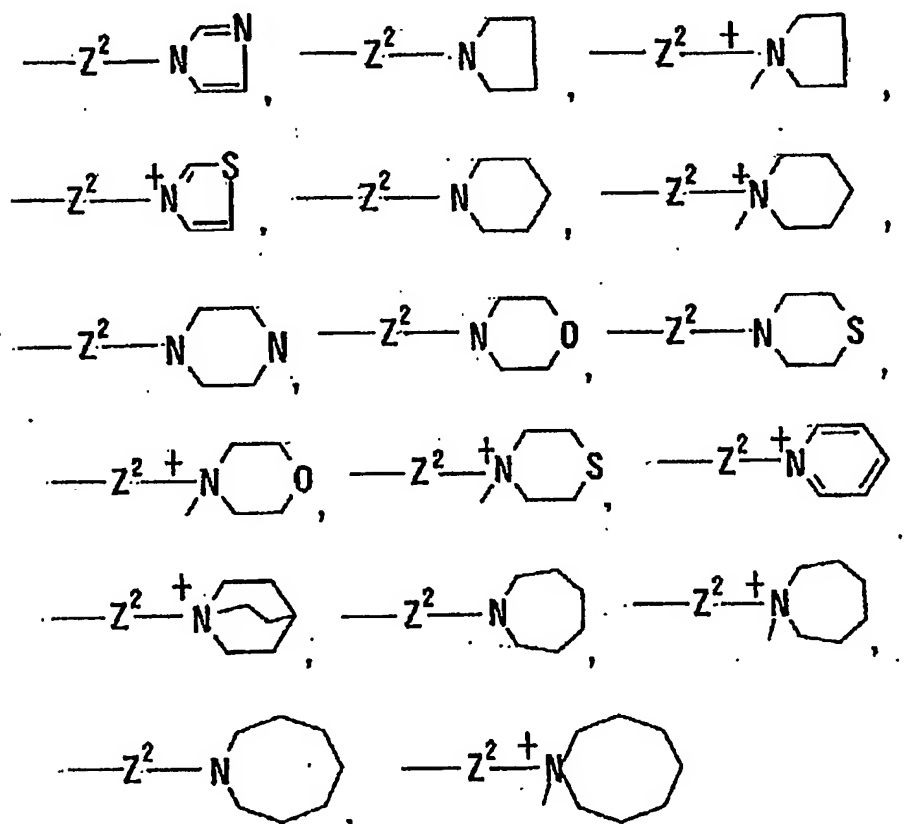
キシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環芳香族複素環、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザシクロヘプタン、アザシクロオクタン（アゾカン）などの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし3個を含有していてもよい5ないし8員の非芳香族複素環などが挙げられ、これらの含窒素複素環は、炭素数1または2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、アザビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビスシクロ[2. 2. 2]オクタン（キヌクリジン）など（好ましくは、炭素数1または2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するピペリジンなど）の架橋環式含窒素複素環を形成していてもよい。

上記した含窒素複素環の具体例のなかでも、ピリジン、ピリダジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾピリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビスシクロ[2. 2. 2]オクタン（好ましくは、ピリジン、イミダゾール、トリアゾール、イミダゾピリジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン）が好ましい。

該「含窒素複素環」の窒素原子は、4級アンモニウム化されていてもよく、あるいは酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」の窒素原子が4級アンモニウム化されている場合、「窒素原子が4級アンモニウム化されている含窒素複素環基」のカウン

ター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン（例、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- など）などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- などが好ましい。

該「含窒素複素環基」は、炭素原子または窒素原子のいずれを介して Z^2 で示される二価の基に結合していてもよく、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピペリジニルなどのように環構成炭素原子上で結合していてもよいが、



などのように環構成窒素原子上で結合していてもよい。

該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、

塩素、臭素、ヨウ素など）、置換されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、置換されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、置換されていてもよい $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、低級（ $C_1 - 4$ ）アルコキシ—カルボニル、ホルミル、低級（ $C_2 - 4$ ）アルカノイル、低級（ $C_1 - 4$ ）アルキルスルホニル、置換されていてもよい複素環基（例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する5または6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1または2種のヘテロ原子1ないし4個を含有する縮環芳香族複素環基から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子

から選ばれた 1 または 2 種のヘテロ原子 1 ないし 4 個を含有する 5 または 6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。また、該「含窒素複素環」の窒素原子は酸化されていてもよい。

- 5 該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキル」、「置換されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいモノまたはジフェニル - 低級 ($C_1 - 4$) アルキル」、「置換されていてもよい $C_3 - 7$ シクロアルキル」および「置換されていてもよい複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては
- 10 、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキル、水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基等の極性基で置換されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキル（例、ヒドロキシ $C_1 - 4$ アルキル、シアノ $C_1 - 4$ アルキル、カルボキシル $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル $C_1 - 4$ アルキル、カルバモイル $C_1 - 4$ アルキル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル $C_1 - 4$ アルキル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル $C_1 - 4$ アルキル、ピロリジノカルボニル $C_1 - 4$ アルキル、ピペリジノカルボニル $C_1 - 4$ アルキル、モルホリノカルボニル $C_1 - 4$ アルキル、チオモルホリノカルボニル $C_1 - 4$ アルキルなど）、低級 ($C_3 - 10$) シクロアルキル、低級 ($C_3 - 10$) シクロアルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アル
- 15 コキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 $C_1 - 3$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジ
- 20
- 25

ン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、低級($C_1 - 4$) アルコキシ-カルボニルなどが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

上記式(I)中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、(1)ハロゲン、(2)シアノ、(3)水酸基、(4)カルボキシ基、(5)カルバモイル基、(6)低級($C_1 - 4$) アルコキシ-カルボニル、(7)低級($C_1 - 4$) アルキルカルバモイルまたは5または6員環状アミノ(ピペリジノ、モルホリンなど)カルボニル、(8)ハロゲン、水酸基、シアノ基、低級($C_1 - 4$) アルコキシ、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基で置換されていてもよい低級($C_1 - 4$) アルキル、(9)ハロゲン、水酸基または低級($C_1 - 4$) アルコキシで置換されていてもよい低級($C_1 - 4$) アルコキシ、(10)ハロゲン、低級($C_1 - 4$) アルキル、水酸基、低級($C_1 - 4$) アルコキシまたは $C_1 - 3$ アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、(11)ハロゲン、低級($C_1 - 4$) アルキル、水酸基、低級($C_1 - 4$) アルコキシまたは $C_1 - 3$ アルキレンジオキシで置換されていてもよいモノまたはジフェニル-低級($C_1 - 4$) アルキル、(12)フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどの5または6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが好ましい。

上記式(I)中、 R^2 で示される式(a)で表される基において、 R^9 および R^{10} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの

C₁ - 10 アルキル、好ましくは低級 (C₁ - 6) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C₃ - 7 シクロアルキルなどが挙げられる) ;

5 (3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数 2 ないし 10 のアルケニル、好ましくは低級 (C₂ - 6) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3 ないし 7 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいアルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数 2 ないし 10 のアルキニル、好ましくは低級 (C₂ - 6) アルキニルなどが挙げられる) ;

15 (6) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル-C₁ - 4 アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが挙げられ、上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアルキニル、(

20 (6) 置換されていてもよいアラルキル、および (7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C₁ - 4 アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C₁ - 4 アルキルアミノ、ジ C₁ - 4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキ

シル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてよい $C_1 - 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

R^9 および R^{10} で示される「置換されていてよい水酸基」としては、例えば、

10 (1) 置換されていてよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級（ $C_1 - 6$ ）アルキルなどが挙げられる）；

15 (2) 置換されていてよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

(3) 置換されていてよいアルケニル（例えば、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 2 ないし 10 のアルケニル、好ましくは低級（ $C_2 - 6$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

20 (4) 置換されていてよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3 ないし 7 のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_1 - 4$ アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

25 (6) ホルミルまたは置換されていてよいアシル（例えば、炭素数 2 ないし 4 のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数

1 ないし 4 のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）
などが挙げられる）；

（7）置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などを有していてもよい水酸基などが挙げられる。

- 5 上記した（1）置換されていてもよいアルキル、（2）置換されていてもよいシクロアルキル、（3）置換されていてもよいアルケニル、（4）置換されていてもよいシクロアルケニル、（5）置換されていてもよいアラルキル、（6）置換されていてもよいアシル、および（7）置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、
10 水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5 または 6 員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピ
15 オニルなど）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

また、上記式中、 R^9 および R^{10} は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基（好ましくは、5 ないし 7 員環）を形成していてもよい。かかる環状基は、置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、
25

- モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタン
- 10 スルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1ないし3個が好ましい。

- 上記式(I)中、燐原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸
- 15 、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- などが好ましい。

- 20 R^9 および R^{10} で示される置換されていてもよいアミノ基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

- 25 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキ

ルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2ないし10のアルケニル、好ましくは低級($C_2 - 6$)アルケニルなどが挙げられる) ;

5 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3ないし7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2ないし4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数
10 1ないし4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などを1または2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および(6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピ
15 ロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5または6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど
20)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシ

、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1 ないし 3 個が好ましい。

- 5 R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいグアニジノ基」における置換基としては、上記した R^2 で示される「置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものが挙げられる

R^2 としては、(1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 置換されていてもよいアミノ基または (4) 置換されていてもよいグアニジノ基であることが好ましく、
10 R^2 としては、置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素複素環基などがさらに好ましく置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよい含窒素複素環基などが特に好ましい。

20 R^2 としては、式 $-NRR''$ または $-N^+RR'R''$ で表される基 (式中、 R 、 R' および R'' はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基 (脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基) または置換されていてもよい脂環式 (非芳香族) 複素環基を示す)、置換されていてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素芳香族複素環基がさらに好ましい。

25 上記式中、 R 、 R' および R'' で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 R^2 で示され

る「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルなど）」および「置換されていてもよい脂環式複素環基（例、置換されていてもよい5または6員の非芳香族複素環
5 など）」と同様なものが挙げられる。

なかでも、RおよびR'としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど）が好ましく、置換されていてもよいC₁ - 6。アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。

10 R''としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（好ましくは、置換されていてもよいC₃ - 8。シクロアルキル基；さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピ
15 ラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル）が好ましい。

また、R²で示される「置換されていてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素芳香族複素環基」の「含窒素芳香族複素環基」としては、好ましく例示したピリジン、イミダゾール、トリアゾール、イミダゾピリジンの中で、とりわけ、
20 イミダゾール、トリアゾールが好ましい。

R^{2'}およびR^{2''}で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」等としては、それぞれ、上記R²の対応する基と同様なものが挙げられる。

式(I)で表される化合物としては、以下に示す化合物が好ましい。

25 (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (2-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N - [4

ー [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3-ヒドロキシピロリジン-1-イル-1, 1' -ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [4 - (3 - (アセトキシメチル) ピロリジン-1-イル) - 4' - (2-ブトキシエトキシ) - 1, 1' -ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル] - 1, 1' -ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-カルバモイルピロリジン-1-イル) - 1, 1' -ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' -ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 1, 1' -ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-カルボキシピロリジン-1-イル) - 1, 1' -ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミドおよびそれらのジアステレオマー、

(S s) - (2 E) - 3 - [5 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 2 -
(3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4
- [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェ
ニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) - 3 - [2 - [3 - (アセトキシメチル
5)ピロリジン - 1 - イル] - 5 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] ピリジン -
3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5
- イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、 (S s) - (2 E) -
3 - [5 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 2 - [3 - (ヒドロキシメ
チル) ピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[
10 (1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル
] アクリルアミドおよびそれらのジアステレオマー、

(S) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 -
イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イ
ミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] ブター - 2 - エンアミド、

15 (S) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3, 4 - ジメチル
ピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4
- [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェ
ニル] アクリルアミド、 (S) - (2 E) - 3 - [5 - [4 - (2 - ブトキシエト
キシ) フェニル] - 2 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル -
20 N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィ
ニル] フェニル] アクリルアミド、 (S) - (2 E) - 3 - [6 - [4 - (2 - ブト
キシエトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン -
8 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5
- イル) メチル] スルフィニル] フェニル] - 2 - アクリルアミド

25 など。

本発明の式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ま

しく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

15 本発明の式（I）で表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明の式（I）で表される化合物が、コンフィグレーション・アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、式（I）で表される化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段

20 により、（S）体、（R）体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。

本発明で用いられる式（I）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、

25 加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとして

は、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピパロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピパロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピパロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。

これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

また、化合物（I）は同位元素（例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

式（I）で表される化合物またはその塩の製造法を以下に示す。

式（I）で表される化合物またはその塩は自体公知の方法によって製造できる。例えば下記の方法にしたがって製造できる。また、式（I）で表される化合物またはその塩は特開平8-73476号公報に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造できる。

下記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、化合物（I

）と同様な塩を形成していてもよい。

また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を
5 除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベン
10 ズオキシカルボニルなど）、 $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $tert$ -ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハ
15 ロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $tert$ -ブチルなど）、フェニル、 $C_7 - 10$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカル
25 ボニル、 $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては

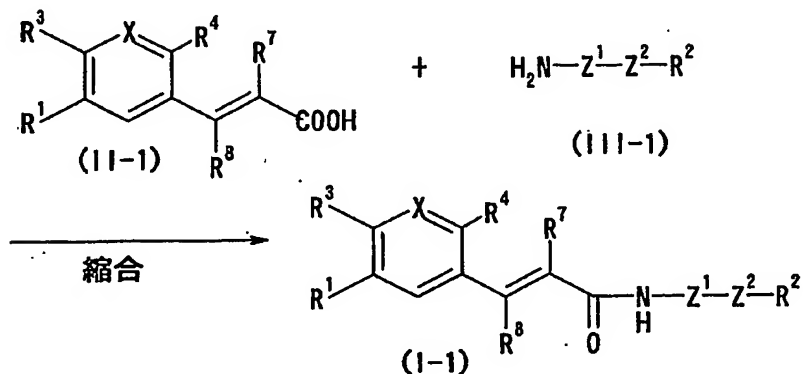
、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_1 - 6$ アルキル、フェニル、 $C_7 - 10$ アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法〔例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー（J.F. W. McOmieら、プレナムプレス社）に記載の方法〕が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

以下の記載において、式（I）、（I a）、（I b）、（I I）および（III）で表される化合物はそれぞれそれらの塩を含めて単に化合物（I）、化合物（I a）、化合物（I b）、化合物（I I）および化合物（III）ということもある。

[A法]

化合物（I）は、以下に示す反応に従って、化合物（I I）と化合物（III）とを反応させることにより、製造することができる。



[式中の各記号は、上記と同意義を有する]

本法ではカルボン酸誘導体（I I）をアミン誘導体（III）と反応させることにより化合物（I）を製造する。

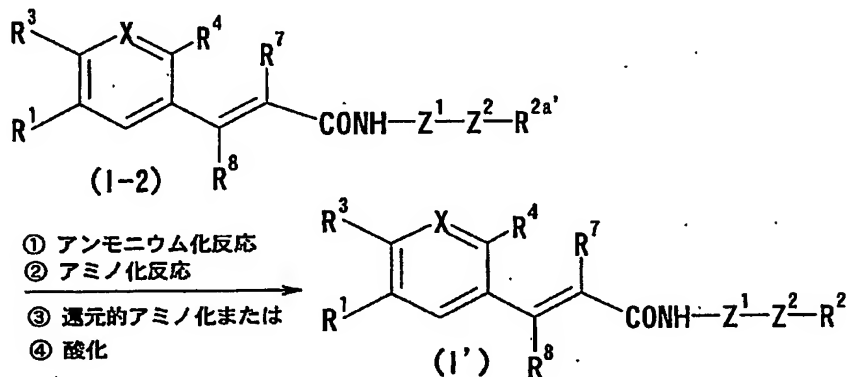
化合物（II）と化合物（III）の縮合反応は通常のペプチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky およ

び M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn および K. Hofmann 著ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック プレス インク、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善 (株)、1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、WSC法、シアノリン酸ジエチル (DEPC) を用いる方法等があげられる。

すなわち、反応性誘導体として、たとえば酸ハライド (例、酸クロライド、酸ブロマイド等)、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物 (例、モノ $C_1 - 6$ アルキル炭酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸などとの混合酸無水物)、 $C_1 - 6$ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸と酢酸、トリクロロ酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸などとの混合酸無水物)、 $C_7 - 12$ 芳香族カルボン酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸などとの混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物) 等)、活性アミド、活性エステル (例、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル等)、活性チオエステル (例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル等) などの反応性誘導体を用いることができる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混

化合物があげられる。反応温度は、通常約 -20°C ないし約 50°C 、好ましくは約 -10°C ないし約 30°C である。反応時間は約1ないし約100時間、好ましくは約2ないし約40時間である。このようにして得られる化合物(I-1)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[B法]



① 化合物(I-2)で表わされる $\text{R}^{2a'}$ が例えば第3級アミン残基である場合、化合物(I-2)とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより4級化された化合物(I')を製造することができる。ここで、ハロゲン

原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキル(例、ハロゲン化低級($\text{C}_1 - 6$)アルキルなど)またはハロゲン化アラルキル(例、ハロゲン化低級($\text{C}_1 - 4$)アルキル-フェニルなど)は化合物(I-2)1モルに対して通常約1から5モル用いる。本反応は、不活性溶媒、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応温度は、約 10°C ないし約 160°C の温度範囲で、好ましくは約 20°C ないし約 120°C である。反応時間は約1時間ないし約100時間、好ましくは約2時間ないし約40時間である。また、本反応は好ましくは、不活性ガス(例えば窒素、アルゴン等)雰囲気下で行われる。

② 化合物(I-2)で表わされる $\text{R}^{2a'}$ が例えば第2級アミン残基である場合、

化合物 (I-2) とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより、3級化された化合物 (I') を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルは化合物 (I-2) 1モルに対して通常約1から2モル用いる。この反応は、必要に応じ、等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。

本三級アミノ化反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

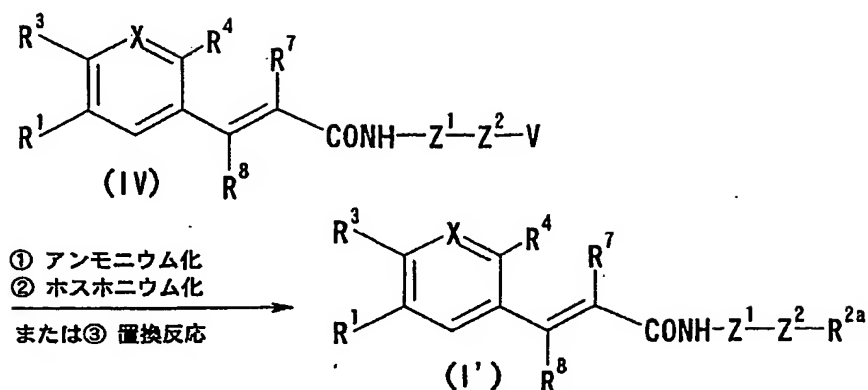
③ 化合物 (I-2) で表わされる R^{2a} が例えば第2級アミン残基である場合、化合物 (I-2) とアルデヒド化合物とをトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等の還元的アミノ試薬の存在下、反応させることにより、3級化された化合物 (I') を製造することができる。本還元的アミノ化反応は、使用する試薬により反応条件を変えることが望ましく、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は化合

物 (I-2) 1 モルに対して約 1 から 2 モル等量用いる。反応は通常約 0℃ から約 80℃ の温度範囲で約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

④ 化合物 (I-2) で表わされる R^{2a} が例えばスルフィド残基、第 3 級アミン残基である場合、または Z^2 が例えばスルフィド残基である場合、化合物 (I-2) を m-クロロ過安息香酸、過安息香酸、パラニトロ過安息香酸、マグネシウム・モノパーオキシフタレート、過酢酸、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウムなどの酸化剤と反応させることによって、スルフィニル基、スルホニル基、アミンオキシド基を有する化合物 (I') を製造することができる。この酸化反応は、使用する酸化剤により反応条件を変えることが望ましく、例えば m-クロロ過安息香酸を用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチルなど、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。酸化剤は化合物 (I-2) 1 モルに対して約 1 から 3 モル等量用いる。反応は、通常 - 約 78℃ から約 80℃ (好ましくは - 50℃ から 25℃) の温度範囲で、約 1 時間から約 40 時間行われる。

また、化合物 (I-2) で表わされる Z^2 が例えばスルフィド残基である場合、それ自体公知の方法、例えば Ojima, I., ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2000, Wiley-VCH (New York) 記載の方法またはそれに準じた方法により、光学活性なスルフィニル基を有する化合物 (I') を製造することができる。

20 [C 法]



化合物 (IV) における V は、ハロゲン原子 (塩素、臭素、ヨウ素など)、スルホニルオキシ基 (メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基など) を示し、他の記号は上記と同意義を示す。

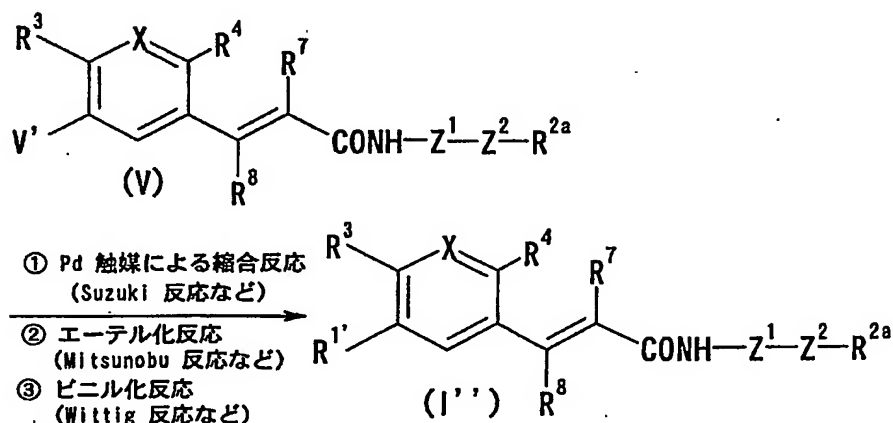
5 ① 化合物 (IV) と第 3 級アミンを反応させることにより、4 級化された化合物 (I') を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。第 3 級アミンは、化合物 (IV) 1 モルに対して約 1 から 3 モル用い
10 る。本反応は約 10℃ ないし約 120℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

② 化合物 (IV) と第 3 級ホスフィンとを反応させることにより、4 級化された化合物 (I') を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、ベン
15ゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。第 3 級ホスフィンは、化合物 (IV) 1 モルに対して約 1 から 2 モル用いる。本反応は約 20℃ ないし約 150℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 50 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰

雰囲気下で行われる。

- ③ 化合物 (I V) と第 1 級ないし第 2 級アミン化合物またはチオール化合物とを反応させることにより、第 2 級ないし第 3 級アミノ基またはチオ基を有する化合物 (I ') を製造することができる。第 1 級ないし第 2 級アミン化合物またはチオール化合物は、化合物 (I V) 1 モルに対して、通常約 1 から 3 モル用いる。この反応は、必要に応じ等量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約 -10℃ないし約 180℃の温度範囲で、約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

[D 法]



①化合物 (V) [式中、V' はハロゲン原子 (臭素、ヨウ素等)、スルホニルオキシ基 (トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等) を示し、他の記号は上記と同意義を示す。] を例えば Suzuki 反応 [アリールホウ酸と、例えばアリールハライドまたはアリールオキシトリフルオロメタンスルホネートとのパラジウム触媒による交叉縮合反応
5 ; A. Suzuki ら, Synth. Commun. 1981, 11, 513] に付し、X¹ が結合手を示し、R¹ が5または6員環芳香族基を示す化合物(I'')を製造することができる。アリールホウ酸は、化合物 (V) 1モルに対して、約等量ないし1.5倍モル用いることにより、化合物(I'')を得ることができる。

また、化合物 (V) を例えばパラジウム触媒 [ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等] の存在下、アリールアセチレン化合物との交叉縮合反応 [K. S. Y.
10 Lau ら, J. Org. Chem., 1981, 46, 2280; J. W. Tilley, S. Zawoisky ら, J. Org. Chem., 1988, 53, 386] に付し、X¹ が-C≡C-を示し、アセチレン結合を有する化合物(I'')を製造することができる。アリールアセチレン化合物は、化合物 (V) 1モルに対して、通常、約等量ないし2倍モル用いることにより
15 、化合物(I'')を得ることができる。

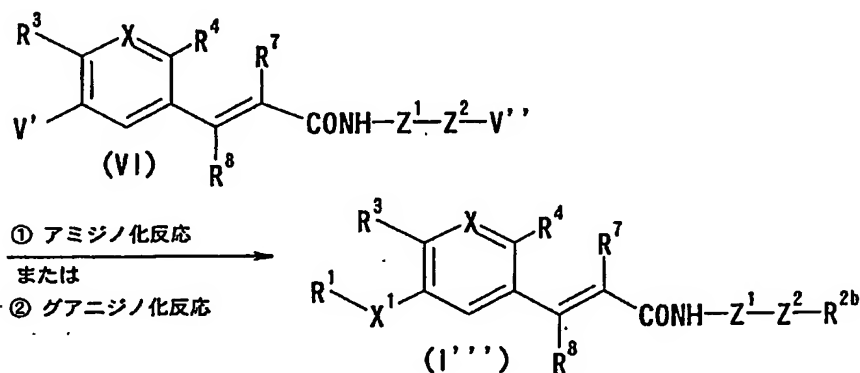
②化合物 (V) [式中、V' は水酸基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。] を例えば Mitsunobu 反応 [縮合剤として、例えばトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルを用いたエーテル化反応; O. Mitsunobu ら, Synthesis., 1981, 1]
20 に付し、エーテル結合を有する化合物(I'')を製造することができる。対応するアルコール化合物またはフェノール化合物は、化合物 (V) 1モルに対して、約等量ないし3倍モル用いることにより、化合物(I'')を得ることができる。

また、エーテル結合を有する化合物(I'')は、化合物 (V) とハライド (塩化、臭化、ヨウ化等) 化合物、トシレート化合物、メシレート化合物などの反応性化合物とのエーテル化反応によっても、製造することができる。該反応性化合物は、化合物 (V)
25) 1モルに対して、通常、約等量ないし2倍モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピ

リジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本反応は、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約 -10°C ないし 180°C の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

③化合物 (V) [式中、 V' は置換されていてもよいカルボニル基またはホスホニウム塩あるいはホスホン酸エステル残基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。] を例えば Wittig 反応 [A. Maercker, Org. React., 14, 270 (1965)] や Wittig-Horner-Emmons 反応 [J. Boutagy, R. Thomas, Chem. Rev., 74, 87 (1974)] に付し、ビニル結合を有する化合物 (I'') を製造することができる。対応するカルボニル化合物またはホスホニウム塩あるいはホスホン酸エステル化合物は、化合物 (V) 1 モルに対して、約等量ないし 1.5 倍モル用いる。

[E 法]



①まず、化合物(VI)〔式中、V'はシアノ基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。〕とメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコールとを、塩酸等の酸の存在下に反応させてイミデート化合物を得る。本反応は、通常、過剰量の上記アルコールを用いて行われ、約-10℃ないし50℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は、不活性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。

次いで、得られたイミデート化合物を第1級ないし第2級アミン化合物との置換反応に付し、アミジン化合物(I''')を製造することができる。第1級ないし第2級アミン化合物は、イミデート化合物1モルに対して、通常、約1ないし5モル用いる。

この反応は、必要に応じ、約等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を脱塩剤を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし150℃の温度範囲で、約1時間ないし約50時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス(例えば窒素、アルゴン等)雰囲気下で行われる。

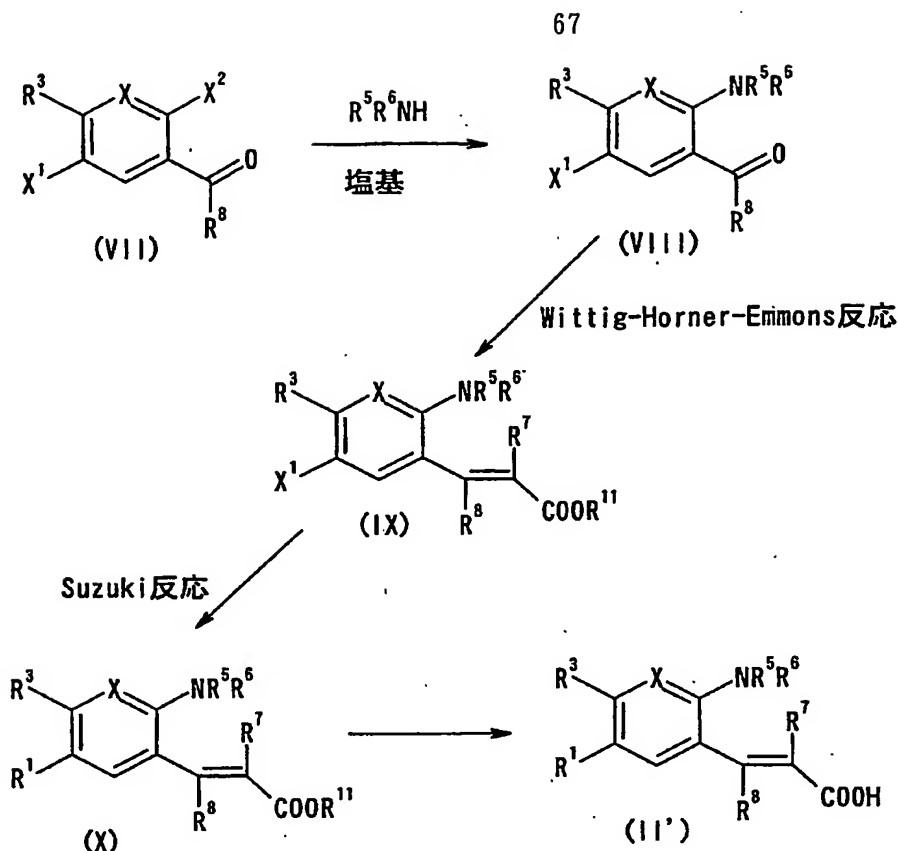
②化合物(VI)〔式中、V'はアミノ基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。〕をS-アルキル(例えばメチル、エチル等)-イソチオウレア化合物との置換反応に付し、グアニジン化合物(I''')を製造することができる。S-アルキル-イソチオウレア化合物は、化合物(VI)1モルに対して、通常、約等量ないし2倍モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ピリジ

ン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を脱塩剤を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし150℃の温度範囲で、約1時間ないし約50時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

このようにして得られる化合物（I）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

出発物質として用いる（II-1）は、公知の方法（例えば、特開平11-263764号公報および特開2001-026586号公報に記載の方法など）またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式Iで示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

反応式 I



[式中、 R^{1-11} は $C_1 - 4$ アルキル基を、 X^1 および X^2 はそれぞれ脱離基{ハロゲン原子(塩素、臭素、ヨウ素など)、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニル、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシなど}を示し、他の記号は上記と同意義を示す。]

- 5 化合物(VII)を塩基の存在下アミン化合物と縮合反応に付し、化合物(VIII)を製造することができる。不飽和カルボン酸エステル(IX)は、化合物(VIII)を例えば Wittig 反応 [A. Maercker, Org. React., 14, 270 (1965)] や Wittig-Horner-Emmons 反応 [J. Boutagy, R. Thomas, Chem. Rev., 74, 87 (1974)] に付すことにより製造することができる。化合物(IX)を例えば
- 10 Suzuki反応に付し、ついでエステル加水分解反応に付して、不飽和カルボン酸化合物(II')を製造することができる。

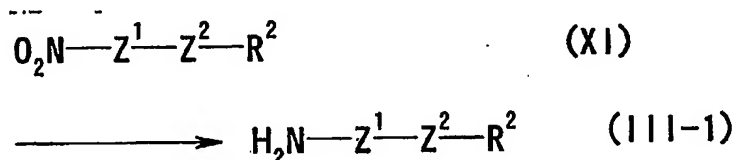
出発物質として用いる(II-1)は、公知の方法(例えば、特開平8-73476号公報および特開2001-058988号公報に記載の方法など)またはそれに

準じた方法により製造することができ、例えば反応式 I で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

また、化合物(III-1)も、公知の方法（例えば、特開平 8-73476 号公報に記載の方法など）またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式 III

5 で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

反応式 I I I



[式中の各記号は上記と同意義を示す。]

化合物 (XI) の還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、金属に

10 よる還元、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元、接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (XI) を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、還元鉄、亜鉛末などの金属、水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機スズ化合物（水素トリフェニルスズ等）、ニッケル化

15 合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元、還元鉄などの金属による還元により有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒

20 中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、N,N-ジ

メチルホルムアミド、酢酸あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は約 -20°C ないし約 150°C 、とくに約 0°C ないし約 100°C が好適であり、反応時間は、約1ないし約24時間程度である。

このようにして得られる化合物(III-1)は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I')、化合物(I'')および化合物(I''')を含め、本発明の式(I)で表される化合物またはその塩(以下、略して式(I)で表される化合物という場合、その塩および式(I)で表される化合物およびその塩を含むものとする)は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合した医薬組成物、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、膣坐剤などが挙げられるが、特に、膣坐剤はHIV感染症の予防のために有用である。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチル

セルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、優れたCCR拮抗作用、特にCCR5および／またはCCR2拮抗作用、とりわけ、強いCCR5拮抗作用を有するので、人におけるHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療や、その他の種々の疾患の予防ならびに治療のために使用できる。また、本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、低毒性で安全に使用することができる。

例えば、本発明の式（I）で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制

剤として使用することができる。また、本発明の式（I）で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は移植片対宿主病（GVHD; Graft Versus Host Disease）および／または拒絶反応の予防・治療剤慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤などとして、種々の疾患の予防・治療剤として用いることができる。

本発明の予防・治療剤の対象疾患としては、例えば、移植片拒絶反応（移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患、など）、骨髓膜炎等の関節炎骨疾患（慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗そう症、細胞などの異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊、など）、自己免疫疾患（膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、など）、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、など）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、脾炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、など）、炎症性疾患（網膜症、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患、など）、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、など）、感染性疾患（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクターピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵襲性ブドウ状球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳症、敗血症、セブシス、重症セブシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、トキシンショック症候群、など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移（膀胱ガン、乳ガン、子宮けいガン、卵巣ガン、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、直腸ガン、結腸ガン、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、前立腺ガン

、肺ガン、胃ガン、ホジキン病、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、など）、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺ガン、悪性黒色腫、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン舞踏病、糖尿病神経障害、クロイツフェルトーヤコブ病、など）、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、精神分裂病、静脈機能不全、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常など）、中枢損傷（頭部外傷、脊髄損傷、むちうち症等）、血管性痴呆（多発梗塞性痴呆、ピンスワンガー病、など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、など）、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、脳血管痴呆症、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳循環、腎循環自動調節能の障害または異常、脳血液関門の障害、不安症状、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、不快精神状態、健忘症、三叉神経痛、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、偏頭痛、慢性疼痛、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、末梢動脈閉塞症、虚血後再灌流障害、レイノー病、バージャー病、心筋炎、心筋虚血、心筋梗塞、心筋梗塞後の心不全進行、心筋症、心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、狭心症、不整脈、頻脈、血圧日内変動異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、バイパス手術後の血管再開塞・再狭窄、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサンA₂など）の産生および機能亢進、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含

む)、血栓症、脂肪沈着促進、眼疾患(緑内障、高眼圧症など)、高血圧症、高血圧性耳鳴り、透析低血圧、内皮細胞および臓器障害、内分泌疾患(アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など)、腎炎、腎疾患(腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症、など)、糖尿病性疾患(インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害など)、耐糖能異常、肝臓疾患(慢性を含む肝炎、肝硬変など)、間質性肝疾患、慢性膀胱炎、門脈圧亢進症、肥満、男性不妊症、婦人科疾患(更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、など)、浮腫、慢性疲労症候群、前立腺肥大症、ベーチェット病、ホジキン病、ラクネ梗塞、意識障害、乾癬、環境・職業性因子による疾患(放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など)、間歇性跛行、などが挙げられる。

本発明の式(I)で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は、対象疾患の種類により異なるが、他の薬剤と組み合わせて用いてもよい。該他の薬剤としては、たとえば、HDL増加薬[スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など]、HIVの感染症の予防・治療剤[ジドブジン(zidovudine)、ジダノシン(didanosine)、ザルシタピン(zalcitabine)、ラミブジン(lamivudine)、スタブジン(stavudine)、アバカビル(abacavir)、アデフォビル(adefovir)、アデフォビルジピボキシル(adefovir dipivoxil)、フォジブジンチドキシル(fozivudine tidoxil)などの核酸系逆転写酵素阻害剤、ネビラピン(nevirapine)、デラビルジン(delavirdine)、エファビレンツ(efavirenz)、ロビリド(loviride)、イムノカル(immunocal)、オルチプラズ(oltipraz)などの非核酸系逆転写酵素阻害剤、サキナビル(saquinavir)、リトナビル(ritonavir)、インジナビル(indinavir)、ネルフィナビル(nelfinavir)、アムプレナビル(amprenavir)、パリナビル(palinavir)、ラシナビル(lasinavir)、ロピナビル(lopinavir)などのプロテアーゼ阻害剤]、NMG-CoA還元酵素阻害薬:セリバスタチン、アトロバスタチン、

- プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、
(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-
2-(N-メチル-N-メタンシルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-
ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸など、アトピー性皮膚炎治療薬 [クロモグリ
5 ク酸ナトリウムなど]、アレルギー性鼻炎治療薬 [クロモグリク酸ナトリウム、マレ
イン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモ
クロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど]、イミベネム・シラスタチン
ナトリウム、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、オキシドスクアレナーラノステロ
ールサイクラーゼ [例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導
10 体]、カルシウム拮抗薬 (ジルチアゼム等)、グリセロール、コリンエステラーゼ阻
害剤 (例、アリセプト (ドネペジル) 等)、コレステロール吸収を抑制する化合物 [
例、シトステロールやネオマイシン等]、コレステロール生合成を阻害する化合物 [
例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻
害薬]、
15 シクロオキシゲナーゼ抑制剤 [(Cox-I, Cox-II抑制剤) 例えば、セレ
コキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等のサリチル酸誘導体、ジクロフェナック、
インドメタシン、ロキソプロフェン等]、シグナル伝達阻害薬、スクアレノエポキシ
ダーゼ阻害薬 [例、NB-598および類縁化合物等]、ステロイド薬 [デキサメサ
ゾン、ヘキサステロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリア
20 ムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロ
ン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン
、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど]、ダイアセリン、ニコチン酸
、その誘導体および類縁体 [例、アシピモックスおよびプロブコール]、ニセログリ
ン、ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン (プレドニン)、コハク酸プレドニゾ
25 ロンナトリウム (プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・
メドロール)、ベタメタゾン (リンデロン)、ジピリダモール (ベルサンチン)、塩

酸ジラゼブ（コメリアン）、チクロピジン、クロピドグレル、F X a 阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬、バルピタール系抗痙攣薬あるいは麻酔薬（フェノバルピタール、メホバルピタール、メタルピタール等）、パーキンソン病治療薬（例、L-ドーパ薬）、ヒスタミン受容体遮断薬（シメチジン、ファモチジン等）、ヒダントイン系抗痙攣薬（フェニトイン、メフェニトイン、エトトイン等）、ピロキシカム、フィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等〕、プロスタグランジン類、メゲストロール酢酸、胃・十二指腸潰瘍治療薬：制酸剤〔例、ヒスタミンH₂拮抗薬（シメチジン等）、プロトンポンプ阻害薬（ランソプラゾール等）など〕、炎症性メディエーター作用抑制薬、冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など、感染症治療薬：〔例、抗生物質製剤（塩酸セファチアム、塩酸セフォゾプラン、アンピシリンなど）、化学療法剤（サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など）、生物学的製剤（ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類）など〕など、肝臓疾患治療薬：グリチルリチン製剤〔例、強力ミノファーゲン等〕、肝水解物、SH化合物〔例、グルタチオン等〕、特殊アミノ酸製剤〔例、アミノレバン等〕、リン脂質〔例、ポリエンホスファチジルコリン等〕、ビタミン類〔例、ビタミンB₁、B₂、B₆、B₁₂、C等〕、副腎皮質ホルモン〔例、デキサメタゾン、ベタメタゾン等〕、インターフェロン〔例、インターフェロンα、β等〕、肝生脳症治療薬〔例、ラクツロース等〕、

食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤〔例、バソプレッシン、ソマトスタチン等〕など、関節炎治療薬、筋弛緩薬〔プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど〕、血管拡張薬〔オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど〕、血管収縮薬〔ドパミン、ドプタミンデノパミンなど〕、血小板凝集抑制剤（オザグレル等）、血栓形成予防・治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（

ワーファリン), Xa阻害薬], 血栓溶解薬[例、tPA, ウロキナーゼ]、抗血小板薬[例、アスピリン、スルフィンピラゾン(アンツールン)、ジピリダモール(ベルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)]、抗うつ薬[イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸アルボキサミン、塩酸トラゾドンなど]、抗てんかん薬[ギャバペンチン、フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリメタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど]、抗アレルギー薬[ジフェンヒド
ラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アセラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانلカスト水和物
、セラトロダスト、フェキソフェナジン、エバスチン、ブシラミン、オキサトミド、
強力ネオミノファーゲンシー、トラネキサム酸、フマル酸ケトチフェンなど]、抗コ
リン剤(例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウ
ムなど)、抗パーキンソン薬(ドーパミン、レボドパ等)、抗リウマチ薬、抗炎症剤
(例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロ
フェン、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウム、デキサメタゾンなど)、抗
凝血薬および抗血小板薬[クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路
阻害剤、
アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、アルガトロバン、ガベキサート、
オザクレルナトリウム、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、アル
プロスタジル、ペントキシフィリン、チソキナーゼ、ストレプトキナーゼ、ヘパリン
など]、抗凝固療法剤[ジピリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼプ(コメリア

- ン)、チクロピジン、クロビドグレル、X a 阻害剤]、抗菌薬 [①サルファ剤 [スル
ファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシシ、スルファメチゾ
ール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など]、②キノリン系抗菌薬 [
- ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサ
5 シン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサ、塩酸ロメフロキサシン、
スパルフロキサシン、フレロキサシンなど]、③抗結核薬 [イソニアジド、ウタンブ
トール (塩酸エタンブトール)、パラアミノサリチル酸 (パラアミノサリチル酸カル
シウム)、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ス
トレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど]、④抗抗酸菌薬 [ジア
10 フェニルスルホン、リファンピシリンなど]、⑤抗ウイルス薬 [イドクスウリジン、
アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど]、⑥抗H I V薬 [ジドブジン、ジ
ダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど]、
⑦抗スピロヘータ薬、⑧抗生物質 [塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシ
リン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマ
15 イシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシ
テトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペ
ラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファク
ロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セ
フォチアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシム
20 アキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトジジム、セフピラミド、
セフスロジン、セフメノキシム、セフボドキシムプロキシセチル、セフピロム、セフォ
ゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシ
チン、セフブペラゾン、ラタモキシセフ、フロモキシセフ、セファゾリン、セフォタキシ
ム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファ
25 ゼシン、アズトレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類 [ジ
ャーナル・オブ・アンチバイオティックス (J. Antibiotics) , 38, 877-88

5 (1985)] など]、

セフィキシム、レボフロキサシン]、抗血栓剤（アルガトロバン等）、抗原虫薬 [メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど]、抗腫瘍薬 [6-O-（N-クロロアセチルカルバモイル）フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンプラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ブスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リュープリン、酢酸ブセレリンなど]、抗真菌薬 [①ポリエチレン系抗生物質（例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン）、②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど、③シトシン代謝拮抗薬（例、フルシトシン、④イミダゾール誘導体（例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール）、⑤トリアゾール誘導体（例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物 [2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン]、⑥チオカルバミン酸誘導体（例、トリナフトール）、⑦エキノカンジン系誘導体（例、カスポファンギン、FK-463、V-エキノカンジン）など]、抗精神病薬 [塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジ

ン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、プロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロルカブラミン、スルピリド、ゾテピンなど]、

- 抗潰瘍薬 [メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど]、抗糖尿病用剤 (例えば、ピオグリタゾン、ナフグリニド、ボグリボース、アカルボースなど)、抗肥満薬 (マジンドールなど)、抗リウマチ薬など、抗不安薬 [5 ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど]、抗不整脈薬 : ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など、抗喘息薬 [塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカ15 テロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキシノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、デルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナ20 スチン、塩酸オザグレル、برانルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、プロピオン酸ベクロペタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロカテロール、など]、甲状腺機能低下症治療薬 [乾燥甲状腺 (チレオイド)、レボチロキシンナトリウム (チラージンS)、リオチロニジンナトリウム (サイロニン、チロニン) ; ネフローゼ症候群治療25 薬 : プレドニゾロン (プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム (プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム (ソル・メドロール)、ベタメタ

ゾン（リンデロン）]、高血圧治療薬〔①交感神経抑制薬〔 α 2刺激薬（例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど）、神経節遮断薬（例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど）、シナプス前遮断剤（例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど）
5、ニューロン遮断薬（例、ベタニジン、グアネチジンなど）、 α 1遮断薬（例、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジルなど）、

β 遮断薬（例、プロプラノロール、ナドロール、チモロール、ニプラジロール、ブ
ニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール
、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ピソプロロール、メトプロロール
10、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど）など、②血管拡張薬〔カル
シウムチャンネル拮抗薬（例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジ
ピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど）、フタラジ
ン誘導体（例、ブドララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララ
ジンなど）など〕、③ACE阻害薬〔アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、
15デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナ
プリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベンリドプリルなど〕、④AII拮抗薬〔ロ
サルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォ
ラサルタンなど〕、⑤利尿薬（例えば上記の利尿薬など）]、高血圧治療薬：利尿薬

〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネترون）、アゾセミド（ダイア
20ート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニペース）な
ど）およびCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 α または β 受容体遮断薬
など〕、高脂血症治療薬〔HMG-CoA還元酵素阻害薬（例、フルバスタチン、セ
リバスタチン、アトルバスタチンなど）、フィブラート系薬剤（例、シンフィブラー
ト、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど
25）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミドなど）、ニコチン酸製剤（例、ニコモー
ル、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど）、多価不飽和脂肪酸誘導体（

- 例、イコサペント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル[ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレイティン(Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796(1990)]など]、骨疾患治療薬:カルシウム製剤(例、炭酸カルシウム等)、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD₃製剤(例、アルファカルシドール(アルファロールなど)、カルシトリオール(ロカルトロール)等)、
- 10 性ホルモン類(例、エストロゲン、エストランジオール等)、ホルモン製剤[例、結合型エストロゲン(プレマリン)など]、イブリフラボン製剤(オステンなど)、ビタミンK₂、ビタミンK₂製剤[例、メナテトレノン(グラケー)など]、ビスホスホン酸系製剤(エチドロネートなど)、プロスタグランジンE₂、フッ素化合物(例、フッ化ナトリウム等)、骨形成タンパク(BMP)、線維芽細胞増殖因子(FGF)
- 15 F)、血小板由来増殖因子(PDGF)、トランスフォーミング成長因子(TGF-β)、インスリン様成長因子-1および2(IGF-1、-2)、副甲状腺ホルモン(PTH)、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物(例、(2R, 4S)-(1)-N-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル]-1, 2,
- 20 , 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシー-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド等)など、脂溶性ビタミン薬[①ビタミンA類:ビタミンA₁、ビタミンA₂およびパルミチン酸レチノール、②ビタミンD類:ビタミンD₁、D₂、D₃、D₄およびD₅、③ビタミンE類:α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、ニコチン酸d1
- 25 -α-トコフェロール、④ビタミンK類:ビタミンK₁、K₂、K₃およびK₄、⑤葉酸(ビタミンM)など]、ビタミン誘導体[ビタミンの各種誘導体、例えば、5,

- 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、
1- α -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD₃誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD₂誘導体など]、疾患修飾性抗リウマチ薬および免疫抑制薬 [例えば、メソトレキセイト、レフルノミド、プログラフ、ス
5 ルファサラジン、D-ペニシラミン、経口金剤]、昇圧薬 [ドパミン、ドブタミン、
デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ース
トロファンチンなど]、心筋保護薬：心臓ATP-K用開口薬、Na-H交換阻害薬
、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など、心不全治療薬 [強心薬 (例、ジギ
トキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジンなど)
10 、 α 、 β 刺激薬 (例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパ
ミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害薬
(例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど)、
カルシウムチャンネル感受性増強薬 (例、ピモベンタンなど)、硝酸薬 (例、ニト
ログリセリン、硝酸イソソルビドなど)、ACE阻害薬 (例えば上記のACE阻害薬
15 など)、利尿薬 (例えば上記の利尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベス
ナリノン、アミノフィリンなど]、神経栄養因子、腎不全、腎症治療薬、生物製剤 [
例えば、モノクロナール抗体 (例、抗TNF- α 抗体、抗IL-12抗体、抗IL-
6抗体、抗ICAM-1抗体、抗CD4抗体等)、可溶性レセプター (例、可溶性T
NF- α レセプター等)、タンパク性リガンド (IL-1リセプターアンタゴニスト
20 等)]、胆汁酸結合樹脂 [例、コレスチラミン、コレスチボール等]、胆道疾患治療
薬：催胆薬 [例、デヒドロコール酸等]、排胆剤 [例、硫酸マグネシウム等] など、
中枢神経系作用薬：抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パー
キンソン薬およびその他の精神神経用薬など、鎮咳・去たん薬 [塩酸エフェドリン、
塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノー
25 ル、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、アロクラマイド、クロフェラノー
ル、ピコペリダミン、クロベラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サル

ブタモール、テルブタリン、オキシメテパノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロメトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジメモルファン、ヒペンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど]、鎮静薬[塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、トリクロホスナトリウムなど]、鎮痛剤および消炎剤[例えば、中枢性鎮痛剤(例、モルフィン、コデイン、ペントゾシン等)、ステロイド剤(例、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等)、消炎酵素剤(例、プロメライン、リゾチーム、プロクターゼ等)]、糖尿病治療薬[スルホニル尿素剤(例、トルブタミド、クロルプロバミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど)、ビグアナイド剤(例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど)、

α -グルコシダーゼ阻害薬(例、ボグリボース、アカルボースなど)、インスリン抵抗性改善薬(例、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど)、インスリン、グルカゴン、糖尿病性合併症治療薬(例、エパルレスタット、チオクト酸など)、アクトス、ロジグリタゾン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン酸など]、脳機能賦活薬(例、イデベノン、ピンボセチン等)、泌尿器・男性性器疾患治療薬:[例、前立腺肥大症治療薬(塩酸タムスロシン、塩酸ブラゾシン、酢酸クロムマジノンなど)、前立腺がん治療薬(酢酸リュープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノンなど)]

など、非ステロイド性抗炎症薬[アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナ

ム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルピプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など]、頻尿・尿失禁治療薬[5 塩酸フラボキサートなど]、不安定プラーク安定化薬[MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬など]、不整脈治療薬[ナトリウムチャンネル遮断薬(例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ビルジカイニド、フェニトインなど)、β遮断薬(例、プロプラノロール、アルプレノロール、プフェトロール、15 オクスプレノロール、アテノール、アセプトロール、メトプロロール、ピソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチロールなど)、カリウムチャンネル遮断薬(例、アミオダロンなど)、カルシウムチャンネル遮断薬(例、ベラパミル、ジルチアゼムなど)など]、

婦人科疾患治療薬：[例、更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン、吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リュープロレリン、20 ダナゾールなど)]など、麻酔薬[a. 局所麻酔薬[塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン]など25]、b. 全身麻酔薬[①吸入麻酔薬(例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、②静脈麻酔薬(例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオ

ペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール) など]]、
麻酔拮抗薬 [レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など]、慢性
心不全治療薬：強心薬 [例、強心配糖体 (ジゴキシンなど)、 β 受容体刺激薬 (デノ
パミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤) および PDE 阻害薬など]、利尿
5 薬 [例、フロセミド (ラシックス)、スピロノラクトン (アルダクトン)、フメタミ
ド (ルネترون)、アゾセミド (ダイアート) など]、ACE 阻害薬、[例、マレイ
ン酸エナラプリル (レニベース) など]、Ca 拮抗薬 [例、アムロジピン、マニジピ
ンなど] および β 受容体遮断薬など、免疫調節薬 [シクロスポリン、タクロリムス、
グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリ
10 スロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど]、
利尿薬 [サイアザイド系利尿薬 (ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジ
ド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド
、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬 (ク
ロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルジド、メチ克蘭、ソトラ
15 ゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、メフルシドなど)、カリ
ウム保持性利尿薬 (スピロノラクトン、トリウムテレンなど)]、勃起不全薬 (バイ
アグラ、アボモルフィンなど) などが挙げられる。

これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、
結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、経口的にまたは非経口的に投与することが
20 できる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤など
を用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に
、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したも
のを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品 (例えば、粉末
状の個々の薬物を含有するアンプルと 2 種以上の薬物を使用時に混合して溶解するた
25 めの希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同
時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品 (例え

ば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物に含まれる。

本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型などのより、適宜選択することができる。

ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

上記医薬組成物をAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として用いる場合の投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔式（I）で表される化合物〕として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10ないし300mgであり、とりわけ好ましくは約15ないし150mgであり、1日当たり1回または2から3回にわけて投与される。

上記医薬組成物を心臓、腎臓、肝臓、骨髄などの臓器を移植する場合の移植片対宿主病および／または拒絶反応の予防・治療剤として用いる場合は、移植の3日前から投与され、移植後においても連続的に投与される。本発明の医薬組成物の1日あたりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔式（I）で表される化合物〕として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10ないし300mgであり、とりわけ好ましくは約15ないし150mgであり、1日当たり1回または2から3回にわけて投与される。また、この場合、他の臓器移植時における移植片対宿主病および／または拒絶反応の抑制剤と組み合わせて用いてもよい。上記式（I）で表される化合物またはその塩と組み合わせて用いられる、臓器移植時における移植片対宿主病および／または拒絶反応の抑制剤の具体的な例としては、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ステロイド、アザチオプリン、ミコフ

エノール酸モフェチル、ミゾリビンなどが挙げられる。これらの薬剤を組み合わせる用いる場合に、1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

- 5 上記式（I）で表される化合物またはその塩を臓器移植時における移植片対宿主病および／または拒絶反応の抑制剤以外の対象疾患に用いる場合の1日当たりの投与量は、対象疾患の種類、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔式（I）で表される化合物〕として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10ないし300mgであり、とりわけ好ましくは約15ないし150mgであり、1日当たり1を1回または2から3回にわけて投与する。また、他の薬剤とを組み合わせ用いる場合、他の薬剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1／200ないし1／2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせ用いる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

- また、上記式（I）で表される化合物またはその塩は、輸血用血液や血液製剤に含有もしくは組み合わせ用いることもできる。輸血用血液または血液製剤は通常複数の人から取り出した血液を混合して製造されるが、その中には、HIVウィルスに感染している細胞と感染していない細胞が混在している場合があり、この場合、感染していない細胞に感染する恐れがある。本発明の式（I）で示される化合物を配合しておけばこれらのウィルスの感染および増殖を防止または抑制することができる。特に血液製剤を保存する際に式（I）で示される化合物を配合しておくことはウィルスの感染および増殖を防止または抑制するために有効である。また、HIVウィルスが混入している輸血用血液または血液製剤を投与した場合、その中に式（I）で示される化合物を配合しておくことにより、輸血用血液または血液製剤の投与を受けた人の体内でH

IVが感染および増殖することを防止できる。例えば、輸血時および血液製剤使用時におけるH I V感染症の予防として成人（体重約60 kg）に経口投与する場合、通常1回量としてCCR拮抗薬として約0.02ないし50 mg/kg、好ましくは0.05ないし30 mg/kg、さらに好ましくは0.1ないし10 mg/kg程度であり、これらの服用量を1日約1ないし約3回程度投与のが望ましい。当然ながら、これらの用量範囲は1日投与量を分割するために必要な単位ベースで調節できるが、上記のように用量は疾患の性質および程度、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。この場合の投与方法も適宜選択することができ、輸血前または血液製剤使用前に輸血する血液または血液製剤に上記本発明のH I V感染症予防剤を直接加えてもよい。その際には直前ないし24時間前、好ましくは直前ないし12時間前、さらに好ましくは直前ないし6時間前に混合するのが望ましい。

輸血時または血液製剤使用時に輸血する血液または血液製剤とは別に本発明のH I V感染症予防剤を投与する場合には輸血または血液製剤使用1時間前ないし同時に投与するのが望ましく、さらに好ましくは1日1ないし3回4週間投与を続けるのが望ましい。

さらに、式（I）で表される化合物またはその塩は、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば、通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

ジドブジン：100 mg

ジダノシン：125ないし200 mg

ザルシタピン：0.75 mg

ラミブジン：150 mg

スタブジン：30ないし40mg

サキナビル：600mg

リトナビル：600mg

インジナビル：800mg

5 ネルフィナビル：750mg

また、式（I）で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤および／またはロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人（体重50Kg）1人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約10ないし300mgを、ジドブジン約50ないし200mgと併用の形態で、同一対象
10 に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

②成人（体重50Kg）1人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約10ないし300mgを、サキナビル約300ないし1200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内
15 の時間差をおいて投与してもよい。

以下に実施例、参考例、実験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1（化合物1の製造）

20 （S）-4-[[（1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル）メチル]スルフィニル]アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物（0.89g）に1N塩酸（5ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液（5ml）を加え、酢酸エチル-2-プロパノール（4：1）で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形
25 物質として（S）-4-[[（1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル）メチル]スルフィニル]アニリンを得た。

(2E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (450 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.11 ml) 及び DMF (1 滴) を加え 1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣の THF (30 ml) 溶液を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (0.85 ml) の THF (20 ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 1) (67.7 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.90 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.31-1.46 (2H, m), 1.51-1.88 (12H, m), 3.23-3.26 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.76-3.84 (4H, m), 4.02 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.10-4.18 (3H, m), 6.52-6.58 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.45-7.50 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.05 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=15.3 Hz).

20 実施例 2 (化合物 2 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (0.93 g) に 1N 塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液 (5 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチ

ル] スルフィニル] アニリンを得た。

(2E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (0.48 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.12 ml) 及び DMF (1 滴) を加え 1.5 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣の THF (30 ml) 溶液を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (0.89 ml) の THF (30 ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で2日間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物2) (77.2 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.92 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.48-1.84 (12H, m), 2.26 (3H, d, J=1.2 Hz), 3.22-3.26 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.77-3.83 (4H, m), 4.04 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.11 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37-7.48 (7H, m), 7.60 (1H, s), 7.76-7.86 (3H, m).

IR (KBr) 3102, 1669, 1590, 1518, 1489, 1456, 1397, 1312, 1246, 1121, 1047, 822 cm⁻¹

実施例3 (化合物3の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物 (0.95 g) に1N塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (

5 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として (S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。

- 5 (2E)-3-[4-アゾカン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (0.50 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (0.106 ml) 及び DMF (1 滴) を加え1時間攪拌した。反応混合物を (S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (0.92 ml) の THF (20 ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で4日間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S)-(2E)-3-[4-アゾカン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物3) (280 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -147.7^\circ$ (c=0.467%, エタノール溶液)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.33-1.44 (2H, m), 1.50-1.82 (14H, m), 3.20-3.29 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76-3.83 (4H, m), 4.01 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.10-4.18 (3H, m), 6.53 (1H, d, J=15.5 Hz), 6.57 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.45-7.51 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.20 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=15.5 Hz).

- 25 IR (KBr) 3102, 1686, 1590, 1534, 1491, 1453, 1397, 1343, 1248, 1167, 1121, 1047, 829 cm^{-1}

元素分析 $C_{41}H_{52}N_4O_4S \cdot 0.5H_2O$ Calcd. C, 69.76 ; H, 7.57 ; N, 7.94 : Found. C, 69.73 ; H, 7.45 ; N, 7.97.

実施例 4 (化合物 4 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (0.93 g) に 1 N 塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液 (5 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。

(2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (ジイソブチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (0.50 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (0.10 ml) 及び DMF (1 滴) を加え 1 時間撹拌した。反応混合物を (S) - 4 - [(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (0.89 ml) の THF (30 ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で 20 時間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (ジイソブチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 4) (179.3 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -151.2^\circ$ ($c = 0.491\%$ 、エタノール溶液)

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 0.86-0.97 (18H, m), 1.31-1.47 (2H, m), 1.51-1.93 (6H, m), 2.86 (4H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.74-3.84 (4H,

m), 4.01 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.09-4.19 (3H, m), 6.57 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.59 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.46-7.52 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H d, J=15.4 Hz).

5 IR (KBr) 3103, 1686 1624, 1591, 1489, 1466, 1399, 1343, 1250, 1167, 1121, 1088, 1047, 997, 831 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.87 ; H, 7.96 ; N, 7.76 : Found. C, 69.77 ; H, 7.79 ; N, 7.57.

実施例 5 (化合物 5 の製造)

10 (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (0.95 g) に 1 N 塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液 (5 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。

(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [イソブチル (プロピル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (0.50 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (0.106 ml) 及び DMF (1 滴) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物を (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (0.92 ml) の THF (30 ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [イソブチル (プロ

ロピル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 5) (175.0 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -145.3^\circ$ ($c = 0.487\%$ 、エタノール溶液)

5 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.79-0.97 (15H, m), 1.30-1.86 (9H, m), 2.87-3.00 (4H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.74-3.84 (4H, m), 4.01 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 4.10-4.19 (3H, m), 6.58 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.45-7.50 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 8.28 (1H, s).

IR (KBr) 3104, 1686, 1624, 1591, 1537, 1487, 1399, 1343, 1250, 1169, 1119, 1088, 1049, 824 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.56 ; H, 7.83 ; N, 7.91 ; Found. C, 69.47 ; H, 7.82 ; N, 7.93.

15 実施例 6 (化合物 6 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.88 g) に 1N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 炭酸カリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [イソブチル (メチル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (1.0 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (0.23 ml) 及び DMF (1 滴) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物を (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] ア

ニリン及びトリエチルアミン (1.84 ml) の THF (20 ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で3日間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離
 5 精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [イソブチル (メチル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1-プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物6) (362 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -158.1^\circ$ (c = 0.473%, エタノール溶液)

10 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.97 (12H, m), 1.30-1.47 (4H, m), 1.52-1.78 (2H, m), 1.84-2.00 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.79 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.74-3.84 (4H, m), 3.99 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.11-4.19 (3H, m), 6.56 (1H, s) 6.65 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43-7.52 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=2.2 Hz),
 15 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=15.8 Hz), 8.63 (1H, s).

IR (KBr) 3098, 1684, 1591, 1534, 1491, 1343, 1250, 1169, 1123, 1047, 826 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 68.89 ; H, 7.56 ; N, 8.24 : Found. C, 68.83 ; H, 7.40 ; N, 8.14.
 20

実施例7 (化合物7の製造)

(S) - 4 - [[(1-プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物 (1.82 g) に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液
 25 (10 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非

晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。 (2 E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチルアクリル酸 (1.0 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温でシュウ酸クロリド (0.21 ml) 及び DMF (1 滴) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物を (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (1.76 ml) の THF (20 ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2 E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 7) (278 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -123.7^\circ$ ($c = 0.494\%$ 、エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.29-1.48 (2H, m), 1.52-1.85 (12H, m), 2.73 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.20-3.25 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.76-3.83 (4H, m), 4.02 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 4.07-4.19 (3H, m), 6.61 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36-7.49 (8H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, s).

IR (KBr) 3085, 1671, 1590, 1518, 1489, 1399, 1316, 1246, 1123, 1047, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 70.07 ; H, 7.70 ; N, 7.78 : Found. C, 70.10 ; H, 7.74 ; N, 7.70.

実施例 8 (化合物 8 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.58 g) に 1 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [エチル (イソブチル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (0.71 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温でシユウ酸クロリド (0.14 ml) 及び DMF (1 滴) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物を先のアニリン及びトリエチルアミン (1.5 ml) の THF (20 ml) の懸濁液に 0 °C で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [エチル (イソブチル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 8) (250.6 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -156.9^\circ$ (c = 0.485 %, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.97 (12H, m), 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.29-1.48 (2H, m), 1.51-1.87 (5H, m), 2.87 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.74-3.84 (4H, m), 4.00 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.10-4.19 (3H, m), 6.58 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.44-7.52 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.38 (1H, s).

IR (KBr) 3103, 1684, 1591, 1534, 1489, 1399, 1345, 1250, 1169, 1123, 1047, 82

6 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.23 ; H, 7.70 ; N, 8.07 ; Found. C, 69.13 ; H, 7.65 ; N, 7.82.

実施例 9 (化合物 9 の製造)

- 5 (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.64 g) に 1 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非
- 10 晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (0.80 g) の THF (10 ml) 溶液に、0℃ でシュウ酸クロリド (0.17 ml) 及び DMF (1 滴) を加え、0℃ で 0.5 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応混
- 15 合物を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (1.6 ml) の THF (20 ml) の懸濁液に 0℃ で滴下した。室温で 18 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、
- 20 酢酸エチル → エタノール : 酢酸エチル 1 : 99) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 9) (410.5 mg) を得た。

- 25 $[\alpha]_D = -155.1^\circ$ (c = 0.504 %, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30-

100

1.86 (12H, m), 2.89-3.00 (4H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.75-3.84
 (4H, m), 4.00 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 4.10-4.19 (3H, m), 6.57 (1H, s), 6.66
 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (2H
 , d, $J=8.4$ Hz), 7.43-7.53 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.4$
 5 Hz), 8.17 (1H, d, $J=15.3$ Hz), 8.25-8.45 (1H, m).

IR (KBr) 3031, 1684, 1590, 1534, 1489, 1343, 1250, 1231, 1169, 1123, 1044, 82
 0 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.10 ; H, 7.29 ; N, 8.26 : Found. C,
 69.12 ; H, 7.25 ; N, 8.13.

10 実施例 10 (化合物 10 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィ
 ニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.58 g) に 1 N
 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液
 (10 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で 3 回抽出した。有
 15 機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非
 晶形物質として (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)
 メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエ
 トキシ) - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メ
 チルアクリル酸 (0.80 g) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリ
 20 ド (0.17 ml) 及び DMF (1 滴) を加え、0℃で 30 分間、室温で 1.5 時間
 攪拌した。反応混合物を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール -
 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (1.53 ml)
 の THF (20 ml) の懸濁液に 0℃で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え
 酢酸エチルで抽出した。有機層を 5 % 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し
 25 、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩
 基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (

(2E)-3-[4'-(2-butoxyethoxy)-4-piperidin-1-yl-1,1'-biphenyl-3-yl]-2-methyl-N-[4-[[1-propyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]sulfinyl]phenyl]acrylamide (compound 10) (343.7 mg) was obtained.

5 $[\alpha]_D = -134.0^\circ$ (c = 0.487%, ethanol solution)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28-1.81 (12H, m), 2.29 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.86-2.98 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76-3.83 (4H, m), 4.00-4.19 (4H, m), 6.60 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.31-7.49 (7H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, s).

IR (KBr) 3032, 1661, 1591, 1522, 1487, 1453, 1310, 1233, 1178, 1125, 1042, 820 cm^{-1}

Elemental analysis $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 68.10; H, 7.50; N, 7.94; Found. C, 68.13; H, 7.40; N, 7.87.

15 Example 11 (Preparation of compound 11)

(S)-4-[[1-propyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]sulfinyl]aniline·p-toluenesulfonic acid 1 hydrate (1.27 g) to 1N hydrochloric acid (10 ml) was added, extracted with ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with 25% aqueous potassium carbonate solution (10 ml), extracted with ethyl acetate:2-propanol (4:1) 3 times. The organic layer was washed with saturated brine, dried with magnesium sulfate, concentrated under reduced pressure, and obtained as a colorless amorphous substance (S)-4-[[1-propyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]sulfinyl]aniline. (2E)-3-[4'-(2-butoxyethoxy)-4-piperidin-1-yl-1,1'-biphenyl-3-yl]acrylic acid (0.60 g) in THF (10 ml) solution, 0°C with thionyl chloride (0.14 ml) and DMF (1 drop) was added, 0°C for 1 hour stirring. The reaction mixture was (S)-4-[[1-propyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]sulfinyl]a

ニリン及びトリエチルアミン（1.23 ml）のTHF（30 ml）の懸濁液に0℃で滴下した。室温で18時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール：酢酸エチル1：49）で分離精製し、黄色の非晶形物質として（S）-（2E）-3-〔4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピロリジン-1-イル-1,1'-ビフェニル-3-イル〕-N-〔4-〔（1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル）メチル〕スルフィニル〕フェニル〕アクリルアミド（化合物11）（23 mg）を得た。

¹H-NMR（200MHz, CDCl₃）δ 0.91（3H, t, J=7.4 Hz）, 0.94（3H, t, J=7.0 Hz）, 1.28-1.49（6H, m）, 1.90-2.01（4H, m）, 3.29-3.41（4H, m）, 3.56（2H, t, J=6.6 Hz）, 3.74-3.84（4H, m）, 3.99-4.19（4H, m）, 6.71（1H, d, J=15.4 Hz）, 6.59（1H, s）, 6.93（1H, d, J=8.4 Hz）, 6.98（2H, d, J=8.6 Hz）, 7.33-7.49（6H, m）, 7.59（1H, d, J=2.6 Hz）, 7.79（2H, d, J=8.6 Hz）, 7.84（1H, s）, 8.20（1H, d, J=15.4 Hz）.

実施例12（化合物12の製造）

（S）-4-〔〔（1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル）メチル〕スルフィニル〕アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物（1.64 g）に1N塩酸（10 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液（10 ml）を加え、酢酸エチル-2-プロパノール（4：1）で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として（S）-4-〔〔（1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル）メチル〕スルフィニル〕アニリンを得た。（2E）-3-〔4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピロリジン-1-イル-1,1'-ビフェニル-3-イル〕-2-メチルアクリル酸（0.80 g）のTHF（10 ml）溶液に、0℃でシュウ酸クロリド（0.18 ml）及びDMF（1滴）を加え、0℃で1時間、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を、（S）-4-〔〔（1-プロピル-1H-イミダゾール-5-

イル) メチル] スルフィニル] アニリン及びトリエチルアミン (1.58 ml) の THF (30 ml) の懸濁液に 0℃ で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 12) (488.3 mg) を得た。

10 $[\alpha]_D = -123.0^\circ$ (c = 0.538%, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.29-1.47 (2H, m), 1.51-1.78 (4H, m), 1.87-1.99 (4H, m), 2.20 (3H, d, J=1.2 Hz), 3.30-3.41 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76-3.83 (4H, m), 4.02 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.08-4.18 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.33-7.48 (7H, m), 7.63 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1H, s).

IR (KBr) 3029, 1667, 1603, 1590, 1520, 1497, 1489, 1397, 1314, 1246, 1121, 912, 743 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.10; H, 7.29; N, 8.26; Found. C, 68.97; H, 7.24; N, 8.07.

実施例 13 (化合物 13 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.59 g) に 1 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)

5 -4- [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (0.80 g) および DMF (1 滴) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.176 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この溶液を (S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびトリエチルアミン (1.52 ml) の THF (20 ml) 混合物に0℃で滴下した。室温で20時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール:酢酸エチル1:49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S)-(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物13) (11 mg) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.03 (9H, m), 1.31-1.82 (11H, m), 2.62-2.81 (2H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.75-3.84 (4H, m), 3.97-4.19 (4H, m), 6.55-6.65 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45-7.52 (4H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=15.4 Hz).

実施例14 (化合物14の製造)

(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物 (1.19 g) に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)

-4- [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル]
] アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-
 メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルア
 クリル酸 (0.60 g) およびDMF (1滴) のTHF (10 ml) 溶液に、0℃で
 5 シュウ酸クロリド (0.12 ml) を加え、室温で10分間攪拌した。反応系にTHF
 (20 ml) およびDMF (4 ml) を加え、さらに1時間攪拌した。この溶液を
 、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スル
 フィニル] アニリンおよびトリエチルアミン (1.15 ml) のTHF (20 ml)
 混合物に0℃で滴下した。室温で20時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。
 10 有機層を10%酢酸水溶液、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
 した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エ
 チル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として(S)-(2E)-3-[4'-(2-
 ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフ
 ェニル-3-イル]-2-メチル-N-[[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾ
 ール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物14)
 15 (536.6 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -131.6^\circ$ (c=0.472%, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.99
 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.26-1.81 (11H, m), 2.29 (3H, s), 2.61-2.79 (2H,
 20 m), 3.12-3.25 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75-3.83 (4H, m), 4.03 (1H,
 d, J=14.2 Hz), 4.08-4.19 (3H, m), 6.61 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09
 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.37-7.56 (8H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.82 (1H, s).
 IR (KBr) 3185, 1669, 1607, 1590, 1518, 1487, 1312, 1248, 1225, 1121, 823 cm^{-1}
 元素分析 $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.76; H, 7.57; N, 7.94; Found. C,
 25 69.73; H, 7.62; N, 7.85.

実施例15 (化合物15の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.59 g) に 1 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で抽出した。

- 5 有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチルアクリル酸 (0.80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (10 ml) 溶液に、0℃ でシュウ酸
- 10 クロリド (0.175 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.48 ml) の THF (30 ml) 混合物に 0℃ で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃
- 15 縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 15) (917.6 mg) を得た。

- 20 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.55-1.79 (4H, m), 1.86-2.01 (4H, m), 2.70 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.21-3.32 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.77-3.84 (4H, m), 4.01 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.07-4.19 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.34-7.48 (8H, m), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.99 (1H, s).
- 25

元素分析 C₄₀H₅₀N₄O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 70.35 ; H, 7.38 ; N, 8.20 : Found: C,

70.31 ; H, 7.63 ; N, 8.20.

実施例 16 (化合物 16)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.64 g) に 1
 5 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 水酸化ナトリウム
 水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で抽出した。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)
 - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル
] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2 -
 10 メチルピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (0.
 80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃ でシュウ
 酸クロリド (0.18 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を、(S)
 - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル
] アニリンおよびピリジン (1.52 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃ で
 15 滴下した。室温で 3 日間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 % 酢
 酸水溶液、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮
 後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル → エタノール
 : 酢酸エチル 1 : 49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss) - (2E)
 - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル
 20) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イ
 ミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物
 16) (976 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -155.4^\circ$ (c = 0.525 %, エタノール溶液)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.11
 25 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.29-1.49 (2H, m), 1.53-2.01 (7H, m), 2.08-2.28 (1H, m), 2.
 93-3.08 (1H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.64-3.84 (6H, m), 3.99 (1H, d, J=1

4.2 Hz), 4.07-4.19 (3H, m), 6.54 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42-7.49 (4H, m), 7.59 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.74-8.78 (1H, m).

- 5 元素分析 $C_{39}H_{48}N_4O_4S \cdot 0.5H_2O$ Calcd. C, 69.10 ; H, 7.29 ; N, 8.26 : Found. C, 68.96 ; H, 7.43 ; N, 8.21.

実施例 17 (化合物 17 の製造)

- (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.59 g) に 10 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2 - 15 メチルピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (0.80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.175 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.48 ml) の THF (20 ml) 20 混合物に 0℃で滴下した。室温で 64 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 % 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル → エタノール : 酢酸エチル 1 : 49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2 - メチル 25 ピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル]

フェニル] アクリルアミド (化合物 17) (427 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -137.9^\circ$ ($c = 0.501\%$ 、エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=5.8$ Hz), 1.26-1.46 (2H, m), 1.51-1.95 (7H, m), 2.10-2.27 (4H, m), 2.84-3.04 (1H, m), 3.45-3.63 (3H, m), 3.73-3.91 (5H, m), 4.03 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 4.08-4.18 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35-7.53 (8H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s).

IR (KBr) 3026, 1669, 1590, 1518, 1489, 1312, 1248, 1119, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.43 ; H, 7.43 ; N, 8.10 : Found. C, 69.24 ; H, 7.73 ; N, 7.97.

実施例 18 (化合物 18 の製造)

(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.63 g) に 1N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-モルホリン-4-イル-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸 (0.80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃ でシュウ酸クロリド (0.18 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]アニリンおよびピリジン (1.52 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃ で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール:酢酸エ

チル 1 : 4 9) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4
 ' - (2-ブトキシエトキシ) - 4-モルホリン-4-イル-1, 1'-ビフェニル
 - 3-イル] - N - [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メ
 チル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 18) (1.17 g) を得
 5 た。

$[\alpha]_D = -158.3^\circ$ (c = 0.551%, エタノール溶液)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.31-
 1.49 (2H, m), 1.56-1.80 (4H, m), 2.92-3.05 (4H, m), 3.57 (2H, t, J=6.6 Hz), 3
 .80-3.98 (8H, m), 4.11-4.23 (4H, m), 6.48 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=13.7 Hz), 6
 10 .96 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2
 H, d, J=8.8 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.
 8 Hz), 8.19 (1H, d, J=15.7 Hz), 9.23-9.34 (1H, m).

元素分析 C₃₈H₄₆N₄O₅S·0.5H₂O Calcd. C, 67.13 ; H, 6.97 ; N, 8.24 : Found. C,
 67.07 ; H, 7.10 ; N, 7.97.

15 実施例 19 (化合物 19 の製造)

(S) - 4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフ
 ィニル] アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.69 g) に 1
 N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25%水酸化ナトリウム
 水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。

20 有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)
 - 4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル
] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [メチ
 ル (プロピル) アミノ] - 1, 1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (0.80
 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロ
 25 リド (0.18 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。この溶液を、(S) - 4 - [
 [(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリ

ンおよびピリジン (1.57 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃ で滴下した。室温で 18 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール：酢酸エチル 1 : 49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [メチル (プロピル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 19) (1.17 g) を得た。

10 $[\alpha]_D = -161.9^\circ$ ($c = 0.486\%$ 、エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.97 (9H, m), 1.32-1.47 (2H, m), 1.52-1.81 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.91-2.98 (2H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.75-3.85 (4H, m), 3.99 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.12-4.19 (3H, m), 6.55 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43-7.52 (4H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 8.64-8.75 (1H, m).

元素分析 $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.01 ; H, 7.39 ; N, 8.47 ; Found. C, 69.17 ; H, 7.70 ; N, 8.30.

実施例 20 (化合物 20 の製造)

20 (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.59 g) に 1N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。

(2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピペリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (0.80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.175 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この溶液を、(S) - 4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.48 ml) の THF (20 ml) 混合物に0℃で滴下した。室温で64時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピペリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - N - [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物20) (1.03 g) を得た。

$[\alpha]_D = -158.3^\circ$ ($c = 0.508\%$ 、エタノール溶液)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.97 (9H, m), 1.30-1.49 (2H, m), 1.55-2.04 (9H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 2.52-2.73 (1H, m), 3.04-3.21 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75-3.84 (4H, m), 3.99 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.11-4.19 (3H, m), 6.55 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43-7.53 (4H, m), 7.65 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.47-8.60 (1H, m).

元素分析 C₄₀H₅₀N₄O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 69.43 ; H, 7.43 ; N, 8.10 : Found. C, 69.58 ; H, 7.44 ; N, 7.92.

実施例21 (化合物21の製造)

(S) - 4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物 (1.59 g) に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%水酸化ナトリウム

水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (0.80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.175 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この溶液を、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.48 ml) の THF (20 ml) 混合物に0℃で滴下した。室温で2日間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss)-(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物21) (0.99 g) を得た。

$[\alpha]_D = -156.9^\circ$ (c=0.495%, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.97 (9H, m), 1.28-1.97 (12H, m), 2.54-2.75 (1H, m), 2.93-3.24 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.74-3.85 (4H, m), 3.99 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.11-4.19 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45-7.54 (4H, m), 7.69 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=15.8 Hz), 8.63 (1H, br s).

25 元素分析 $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 69.43 ; H, 7.43 ; N, 8.10 : Found. C, 69.17 ; H, 7.42 ; N, 7.90.

実施例 22 (化合物 22 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.02 g) に 1 N 塩酸 (7.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25 % 水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (0.50 g) および DMF (0.1 ml) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でシユウ酸クロリド (0.11 ml) を加え、0℃で 40 分間攪拌した。この溶液を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (0.95 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃で滴下した。室温で 3 日間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 % 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール : 酢酸エチル 1 : 49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 22) (511 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -164.8^\circ$ (c = 0.484 %, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.30-1.49 (2H, m), 1.55-1.82 (5H, m), 1.98-2.44 (2H, m), 2.98-3.07 (1H, m), 3.28-3.51 (3H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.74-3.84 (4H, m), 3.97 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.13-4.19 (3H, m), 6.50 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.52

(1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.53 (5H, m), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=15.0 Hz), 9.09 (1H, s).

実施例 23 (化合物 23 の製造)

5 (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.59 g) に 1 N 塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、

10 (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (0.80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.17 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌し

15 た。この溶液を、(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.48 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル → エタノール : 酢酸エチル 1 : 49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3 -

20 メチルピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 23) (990 mg) を得た。

25 $[\alpha]_D = -132.3^\circ$ (c = 0.498%, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.11

(3H, d, J=6.6 Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.55-1.84 (5H, m), 1.98-2.44 (5H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.17-3.48 (3H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76-3.83 (4H, m), 4.02 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.08-4.18 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32-7.47 (7H, m), 7.63 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, s).

実施例 24 (化合物 24 の製造)

(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.53 g) に 1 N 塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチル
10 -メチルアクリル酸 (0.80 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃ でシュウ酸クロリド (0.17 ml) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。この溶液を、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.42 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃ で滴下した。室温で 4 日間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出
15 した。有機層を 10% 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール: 酢酸エチル 1:49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss)-(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチル
20 -N-[[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 24) (0.76 g) を得た。

$[\alpha]_D = -127.6^\circ$ ($c = 0.488\%$, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.28-1.48 (2H, m), 1.51-1.83 (4H, m), 2.03-2.23 (5H, m), 3.12-3.51 (7H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.75-3.83 (4H, m), 3.95-4.19 (5H, m), 6.59 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.35-7.48 (7H, m), 7.57 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, s).

実施例 25 (化合物 25 の製造)

(S) - 4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.80 g) に 10 N 塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S) - 4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [4 - [3 - (アセトキシ) ピロリジン-1-イル-4' - (2-ブトキシエトキシ)] -1, 1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (1.0 g) および DMF (0.1 ml) の THF (20 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.20 ml) を加え、0℃で2時間攪拌した。この溶液を、(S) - 4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.68 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃で滴下した。室温で3日間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S) - (2E) - 3 - [4 - [3 - (アセトキシ) ピロリジン-1-イル-4' - (2-ブトキシエトキシ)] -1, 1'-ビフェニル-3-イル] -2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 2

5) (739.3 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -127.5^\circ$ ($c = 0.493\%$ 、エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.25-1.46 (2H, m), 1.51-1.83 (4H, m), 2.00-2.35 (8H, m), 3.17-3.31 (2H, m), 3.42-3.67 (4H, m), 3.76-3.83 (4H, m), 4.02 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 4.08-4.19 (3H, m), 5.26-5.36 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35-7.48 (7H, m), 7.63 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (1H, s).

実施例 26 (化合物 26 の製造)

(S) - (2E) - 3 - [4 - [3 - (アセトキシ) ピロリジン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (640 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加えた。室温で 20 時間攪拌後、減圧下エタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、エタノール : 酢酸エチル 1 : 49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 26) (500 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -131.4^\circ$ ($c = 0.488\%$ 、エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, $J=7.8$ Hz) 0.93 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.29-1.49 (2H, m), 1.54-1.82 (4H, m), 1.91-2.32 (5H, m), 3.12-3.38 (3H, m), 3.42-3.59 (3H, m), 3.73-3.83 (4H, m), 3.99 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.06-4.18 (3H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.36-7.48 (5H, m), 7.55 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

Hz), 8.32-8.39 (1H, m).

実施例 27 (化合物 27 の製造)

(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.03 g) に 1 N 塩酸 (8.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (0.50 g) および DMF (0.1 ml) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.094 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。この溶液を、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (0.96 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0℃で滴下した。室温で18時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 5% 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル-エタノール: 酢酸エチル 1:49) で分離精製し、無色の非晶形物質として (S)-(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチル-N-[[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 27) (433 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -136.3^\circ$ (c=0.484%, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.29-1.47 (2H, m), 1.55-1.82 (4H, m), 2.11 (3H, d, J=1.4 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.74-3.85 (4H, m), 4.02 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.07-4.21 (3H,

m), 6.50 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.58 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.47-7.80 (10H, m), 7.96 (1H, s).

実施例 28 (化合物 28 の製造)

(S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スル
 5 フィニル] アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩 1 水和物 (1.48 g) に 1
 N 塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリ
 ウム水溶液 (10.0 ml) を加え、酢酸エチル - 2 - プロパノール (4 : 1) で抽
 出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し
 、 (S) - 4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スル
 10 フィニル] アニリンを得た。(2E) - 3 - [6 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ)
 フェニル] - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アク
 リル酸 (0.70 g) および DMF (0.1 ml) の THF (10 ml) 溶液に、0
 °C でシュウ酸クロリド (0.16 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。DMF (5
 ml) および THF (20 ml) を加えた後、この溶液を (S) - 4 - [[(1 - プ
 15 ロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピ
 リジン (1.38 ml) の THF (20 ml) 混合物に 0 °C で滴下した。室温で 20
 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、水、重曹
 水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラ
 ムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル → エタノール : 酢酸エチル 1
 20 : 49) で分離精製し、黄色の結晶として (S) - (2E) - 3 - [6 - [4 - (2
 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノ
 リン - 8 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル
) メチル] スルフィニル] フェニル] - 2 - アクリルアミド (化合物 28) (784
 . 5 mg) を得た。

25 $[\alpha]_D = -115.4^\circ$ (c = 0.525%, エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29-

1.49 (2H, m), 1.55-1.77 (4H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.80-2.86 (5H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.74-3.84 (4H, m), 3.98 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.11-4.18 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=16.5 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.40-7.48 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=16.5 Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 29 (化合物 29 の製造)

(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩 1 水和物 (1.23 g) に 10 N 塩酸 (8.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0 ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、(S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。(2E)-3-[6-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル]-2-メチルアクリル酸 (0.60 g) および DMF (0.1 ml) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でシュウ酸クロリド (0.124 ml) を加え、0℃で 1 時間攪拌した。この溶液を (S)-4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびピリジン (1.15 ml) の THF (20 ml) 20 混合物に 0℃で滴下した。室温で 20 時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液、水、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール: 酢酸エチル 1:49) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (S)-(2E)-3-[6-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル]-2-メチル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル]

フェニル] - 2 - アクリルアミド (化合物 29) (461 mg) を得た。

$[\alpha]_D = -134.2^\circ$ ($c = 0.495\%$ 、エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.31-1.45 (2H, m), 1.56-1.89 (4H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.26 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.78 (3H, s), 2.84-2.88 (2H, m), 3.16-3.19 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.75-3.82 (4H, m), 4.03 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.07-4.17 (3H, m), 6.57 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.42-7.45 (4H, m), 7.77 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.96 (1H, s).

実施例 30 (化合物 30、化合物 31 の製造)

(Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1,1'-ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 23) (570 mg) を CHIRALPAK AD (50 mm ID x 500 mm L) を用いて光学分割 (溶出溶媒、エタノール : 2-プロパノール = 7 : 3) した。画分を濃縮乾固し、残渣をエタノールに溶解後、0.45 μm のフィルターでろ過した。ろ液を濃縮し、化合物 23 の 2 種のジアステレオマー [前画分 : ジアステレオマー 1 (化合物 30) (170 mg, 99.6% de)、後画分 : ジアステレオマー 2 (化合物 31) (173 mg, 98.0% de)] を得た。

化合物 30 $[\alpha]_D = -64.6^\circ$ ($c = 0.502\%$ 、エタノール溶液)

化合物 31 $[\alpha]_D = -197.1^\circ$ ($c = 0.520\%$ 、エタノール溶液)

実施例 31 (化合物 32 の製造)

(S) - 4 - (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ-プロパノール-D-酒石酸塩・一水和物 (1.01 g) を酢酸エチル (10 ml)、1N 塩酸 (5.17 ml) に溶解した後分液した。水層に 25% 炭酸カリウム水溶液 (5.17 ml) を加えた後 2-プロパノール-酢酸エチル (1 : 4) で

2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [(2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (500 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.133 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下30分撹拌した後、この溶液を (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (2.46 ml) のテ
 10 トラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール:酢酸エチル=3:100) で分離精製し、
 15 黄色のアモルファスとして (S) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [(2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (527 mg) (化合物32) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.96 (6H, m), 1.34-1.46 (2H, m), 1.57-1.79 (4H, m), 2.87 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.43 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.69 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.77 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.82 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.03 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.11 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.17 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.61-6.67 (2H, m), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.46-7.54 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.7 Hz),
 25 8.13 (1H, d, J=16.2 Hz), 8.56 (1H, s).

元素分析 C₃₈H₄₈N₄O₅S·0.25H₂O Calcd. C, 67.38 ; H, 7.22 ; N, 8.27 ; Found. C,

67.08 ; H, 7.62 ; N, 8.16.

$[\alpha]_D = -158.1^\circ$ (C=0.322% in ethanol)

実施例 32 (化合物 33 の製造)

- (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ・P - トルオイル - D - 酒石酸塩・一水和物 (636 mg) を酢酸エチル (10 ml)、1 N 塩酸 (3.24 ml) に溶解した後分液した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液 (3.24 ml) を加えた後 2 - プロパノール - 酢酸エチル (1 : 4) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [メチル [(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (350 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.083 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下 30 分攪拌した後、この溶液を (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (1.54 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 10 % 酢酸水溶液で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → メタノール : 酢酸エチル = 1 : 12) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [メチル [(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] アミノ] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (328 mg) (化合物 33) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.86-0.96 (6H, m), 1.34-1.47 (2H, m), 1.58-1.78 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.57 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.77-3.84 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.95 (2H, s), 3.99 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.13-4.18 (3H, m), 6.54 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.44-7.51 (5H, m), 7.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.27 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.87 (1H, s).

元素分析 C₄₀H₄₈N₆O₄S·0.75H₂O Calcd. C, 66.50 ; H, 6.91 ; N, 11.63 ; Found. C, 66.59 ; H, 7.02 ; N, 11.52.

[α]_D = -147.3° (C=0.398% in ethanol)

10 実施例 33 (化合物 34 の製造)

(S)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (424 mg) を酢酸エチル (5 ml)、1 N塩酸 (2.13 ml) に溶解した後分液した。水層に 25%炭酸カリウム水溶液 (2.13 ml) を加えた後 2-プロパノール-酢酸エチル (1:4) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (S)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[メチル[(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (230 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.055 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下 30 分攪拌した後、この溶液を (S)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、ピリジン (1.01 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 10%酢酸水溶液で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2

回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル＝1：12）で分離精製し、黄色のアモルファスとして（S）－（2E）－3－[4'－（2－ブトキシエトキシ）－4－[メチル[（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）メチル]アミノ]－1,1'－ビフェニル－3－イル]－2－メチル－N－[4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド（236mg）（化合物34）を得た。

¹H-NMR（300MHz, CDCl₃） δ 0.89-0.96（6H, m）, 1.34-1.46（2H, m）, 1.56-1.78（4H, m）, 2.29（3H, d, J=0.9 Hz）, 2.74（3H, s）, 3.56（2H, t, J=6.9 Hz）, 3.80-3.83（7H, m）, 3.96（2H, s）, 4.04（1H, d, J=14.1 Hz）, 4.10（1H, d, J=14.1 Hz）, 4.17（2H, t, J=5.4 Hz）, 6.59（1H, s）, 7.01（2H, d, J=8.7 Hz）, 7.06（1H, d, J=9.3 Hz）, 7.26-7.28（1H, m）, 7.36-7.39（3H, m）, 7.47-7.50（5H, m）, 7.62（1H, s）, 7.73（2H, d, J=8.7 Hz）, 7.84（1H, s）.

元素分析 C₄₁H₅₀N₆O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 67.28 ; H, 7.02 ; N, 11.48 ; Found. C, 66.97 ; H, 6.97 ; N, 11.37.

$[\alpha]_D = -126.7^\circ$ (C=0.357% in ethanol)

実施例34（化合物35の製造）

（S）－4－（（（1－プロピルイミダゾール－5－イル）メチル）スルフィニル）アニリン・ジ－P－トルオイル－D－酒石酸塩・一水和物（256mg）を酢酸エチル（5ml）、1N塩酸（2.6ml）に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液（2.6ml）を加えた後2－プロパノール－酢酸エチル（1：4）で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し（S）－4－（（（1－プロピルイミダゾール－5－イル）メチル）スルフィニル）アニリンを得た。（2E）－3－[4'－（2－ブトキシエトキシ）－4－ピロリジン－1－イル－1,1'－ビフェニル－3－イル]ブター2－エン酸（1

25 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.034 ml) を加えた。室温に戻して、窒素雰囲気下、30分攪拌した後、この溶液を (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (0.62 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - N - [4 - [(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] ブター - 2 - エンアミド (41 mg) (化合物 35) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.87-0.95 (6H, m), 1.35-1.43 (2H, m), 1.55-1.75 (4H, m), 1.88-1.95 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.20-3.30 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.75-3.82 (4H, m), 3.99 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.07-4.16 (3H, m), 6.02 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.24-7.47 (7H, m), 7.74 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.86 (1H, s).

元素分析 C₃₉H₄₈N₄O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 69.10 ; H, 7.29 ; N, 8.26 ; Found. C, 69.20 ; H, 7.37 ; N, 8.33.

$[\alpha]_D = -144.7^\circ$ (C=0.301% in ethanol)

実施例 35 (化合物 36 の製造)

(S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ - P - トルオイル - D - 酒石酸塩・一水和物 (371 mg) を酢酸エチル (5 ml)、1N塩酸 (2.8 ml) に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (2.8 ml) を加えた後2 - プロパノール - 酢酸エチル (1 : 4) で2回

抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (180 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.048 ml) を加えた。室温に戻して、窒素雰囲気下、30分撹拌した後、この溶液を (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (0.9 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール: 酢酸エチル=1:25) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (1H - ピロール - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [((1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (107 mg) (化合物36) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.96 (6H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.55-1.80 (4H, m), 2.16 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.76-3.84 (4H, m), 4.00-4.20 (4H, m), 6.36-6.40 (2H, m), 6.57 (1H, s), 6.85-6.91 (3H, m), 7.04 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.43-7.69 (9H, m).

元素分析 C₃₉H₄₄N₄O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 69.51 ; H, 6.73 ; N, 8.31 ; Found. C, 69.38 ; H, 6.72 ; N, 8.06.

[α]_D = -130.1° (C=0.244% in ethanol)

実施例 36 (化合物 37 の製造)

(S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ - P - トルオイル - D - 酒石酸塩・一水和物 (721 mg) を酢酸エチル (10 ml)、1 N 塩酸 (5.4 ml) に溶解した後分液した。水層に 25 % 炭酸カリウム水溶液 (5.4 ml) を加えた後 2 - プロパノール - 酢酸エチル (1 : 4) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (400 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0 °C において塩化オキサリル (0.094 ml) を加えた。室温に戻して、窒素雰囲気下、30 分撹拌した後、この溶液を (S) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (1.75 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0 °C、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → メタノール : 酢酸エチル = 1 : 50) で分離精製し、得られた残渣をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチルから再結晶して、黄色の結晶として (S) - (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノン - 7 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [(1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (319 mg) (化合物 37) を得た。

m.p. 139.5-140.5 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.96 (6H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.56-1.77 (4H

, m), 2.18-2.23 (5H, m), 3.26 (2H, s), 3.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75-3.82 (4H, m), 3.89-4.18 (8H, m), 6.62 (1H, s), 6.94-7.00 (3H, m), 7.37-7.51 (8H, m), 7.81 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (1H, s).

元素分析 $C_{41}H_{50}N_4O_6S$ Calcd. C, 67.74 ; H, 6.93 ; N, 7.71 ; Found. C, 67.48 ;
 5 H, 7.17 ; N, 7.57.

$[\alpha]_D = -128.4^\circ$ (C=0.465% in ethanol)

実施例 37 (化合物 38 の製造)

(一) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ-*P*-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (473 mg) を酢酸エチル (10 ml)、1N塩酸 (3.54 ml) に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (3.54 ml) を加えた後2-プロパノール-酢酸エチル (1:4) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (一) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2E) -3- [4- [3- [(アセチルオキシ) メチル] ピロリジン-1-イル] -4'- (2-ブトキシエトキシ) -1, 1'-ビフェニル-3-イル] -2-メチルアクリル酸 (270 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.062 ml) を加えた。室温に戻して、窒素雰囲気下、30分撹拌した後、この溶液を (一) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (1.15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して終夜撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール: 酢酸エチル=1:25) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (Ss) - (2E) -3- [4- (3- (アセトキシメチル) ピロリジン-1-イ

ル) - 4' - (2-ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 -
メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル]
スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (222 mg) (化合物 38) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.96 (6H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.50-1.78 (5H,
5 , m), 2.05-2.19 (7H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.29-3.35 (3H,
m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (4H, m), 4.02-4.18 (6H, m), 6.58 (1H,
s), 6.92 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.35-7.47 (7H, m), 7.59 (1H, s), 7.77-7.80 (3H, m).

元素分析 C₄₂H₅₂N₄O₆S·0.5H₂O Calcd. C, 67.26 ; H, 7.12 ; N, 7.47 ; Found. C, 6
10 7.01 ; H, 7.06 ; N, 7.28.

[α]_D = -118.2° (C=0.350% in ethanol)

実施例 38 (化合物 39 の製造)

(Ss) - (2E) - 3 - [4 - (3 - (アセトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル)
- 4' - (2-ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メ
15 チル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] ス
ルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 38) (150 mg) のテトラヒド
ロフラン (3 ml) - メタノール (3 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.
3 ml) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽
出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留
20 去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール:
酢酸エチル=1:19) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (Ss) - (2E)
) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロ
リジン - 1 - イル] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [
[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニ
25 ル] アクリルアミド (91.8 mg) (化合物 39) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.96 (6H, m), 1.36-1.46 (2H, m), 1.50-1.85 (5H

, m), 2.10-2.25 (4H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.48-3.57 (3H, m), 3.75-3.82 (6H, m), 3.98-4.17 (4H, m), 6.51 (1H, d, J=6.3 Hz), 6.97-7.03 (3H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.41-7.47 (6H, m), 7.82 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.78 (1H, d, J=3.9 Hz).

5 元素分析 $C_{40}H_{50}N_4O_5S \cdot 0.5H_2O$ Calcd. C, 67.87 ; H, 7.26 ; N, 7.91 ; Found. C, 67.58 ; H, 7.24 ; N, 7.88.

$[\alpha]_D = -125.9^\circ$ (C=0.370% in ethanol)

実施例 39 (化合物 40 の製造)

(一) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (423 mg) を酢酸エチル (10 ml)、1N塩酸 (3.17 ml) に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (3.17 ml) を加えた後2-プロパノール-酢酸エチル (1:4) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (一) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (235 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.055 ml) を加えた。室温に戻して、窒素雰囲気下、30分攪拌した後、この溶液を (一) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピロリジン (1.03 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール:酢酸エチル=1:20) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (S

s) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル] - 1,1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N-[4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (38 mg) (化合物40) を得た。

5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.96 (6H, m), 1.35-1.47 (2H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 2.01-2.25 (4H, m), 2.30-2.50 (1H, m), 2.77-2.83 (1H, m), 3.10-3.35 (3H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.70-3.77 (5H, m), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.95-4.18 (5H, m), 6.66 (1H, s), 6.97-7.01 (3H, m), 7.37 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.44-7.49 (6H, m), 7.98-8.02 (2H, m), 9.04 (1H, s).

10 元素分析 C₄₁H₅₀N₄O₆S·0.5H₂O Calcd. C, 66.91 ; H, 6.98 ; N, 7.61 ; Found. C, 66.83 ; H, 6.99 ; N, 7.44.

[α]_D = -123.6° (C=0.223% in ethanol)

実施例40 (化合物41の製造)

(Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル] - 1,1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N-[4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物40) (220 mg) のテトラヒドロフラン (6 ml) - メタノール (6 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.12 ml) を加えた後、室温で7時間攪拌した。反応液に水、1N塩酸 (0.9 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、分取HPLCで分離精製し、黄色のアモルファスとして (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-カルボキシピロリジン-1-イル) - 1,1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N-[4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (117 mg) (化合物41) を得た。

m.p. 184.0-186.0 °C.

元素分析 $C_{40}H_{48}N_4O_6S \cdot 0.5H_2O$ Calcd. C, 66.55 ; H, 6.84 ; N, 7.76 ; Found. C, 66.68 ; H, 6.76 ; N, 7.49.

$[\alpha]_D = -155.0^\circ$ (C=0.324% in chloroform)

実施例 4 1 (化合物 4 2 の製造)

- 5 (一) - 4 - (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ-*P*-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (768 mg) を酢酸エチル (10 ml)、1 N 塩酸 (5.75 ml) に溶解した後分液した。水層に 25% 炭酸カリウム水溶液 (5.75 ml) を加えた後 2-プロパノール-酢酸エチル (1 : 4) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (一) - 4 - (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2*E*) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチルアクリル酸 (400 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 15 DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.1 ml) を加えた。室温に戻して、窒素雰囲気下、30分攪拌した後、この溶液を (一) - 4 - (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (1.86 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して終夜攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 20 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール : 酢酸エチル = 1 : 20) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (S) - (2*E*) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N - [4 - [(1-プロピル-1*H*-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (316 mg) (化合物 4 2) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.98 (12H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.16 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.22-2.37 (2H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.54 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.77-3.81 (4H, m), 4.03 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.07-4.16 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.35-7.45 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.75-7.79 (3H, m).

元素分析 C₄₁H₅₂N₄O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 69.76 ; H, 7.57 ; N, 7.94 ; Found. C, 69.62 ; H, 7.47 ; N, 7.69.

[α]_D = -126.6° (C=0.374% in ethanol)

10 実施例 4 2 (化合物 4 3 の製造)

(S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3 - カルボキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 4 1) (120 mg)、塩化アンモニウム (11.2 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (33.4 mg) の DMF (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.03 ml)、と触媒量の 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジンを加えた後、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (41.8 mg) を加え窒素雰囲気下で終夜攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → メタノール : 酢酸エチル = 1 : 11) で精製し、黄色のアモルファスとして (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3 - カルバモイルピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 4 3) (32.4 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.87-0.96 (6H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.56-1.90 (4H

, m), 2.10-2.30 (4H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.71 (1H, t, J=8.1 Hz), 2.95-3.07 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.73-3.83 (4H, m), 3.93-4.18 (5H, m), 5.78 (1H, br), 5.97-6.09 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.96-7.01 (3H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.41-7.48 (6H, m), 6.69 (2H, d, J=7.5 Hz), 9.45 (1H, s).

元素分析 $C_{40}H_{49}N_5O_5S \cdot 1.0H_2O$ Calcd. C, 65.82 ; H, 7.04 ; N, 9.59 ; Found. C, 65.82 ; H, 7.01 ; N, 9.28.

$[\alpha]_D = -122.8^\circ$ (C=0.247% in ethanol)

実施例 4 3 (化合物 4 4 の製造)

(S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3-カルボキシピロリジン-1-イル] - 1,1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 4 1) (120 mg)、塩化メチルアンモニウム (14.2 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (33.4 mg) の DMF (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.03 ml)、と触媒量の 4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジンを加えた後、1-エチル-3 - (3-ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (41.8 mg) を加え窒素雰囲気下で終夜攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル=1:11) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して黄色の結晶として (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (メチルアミノカルボニル) ピロリジン-1-イル] - 1,1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 4 4) (65.2 mg) を得た。

m.p. 127.0-128.5 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.87-0.96 (6H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.50-1.74 (4H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.65-3.75 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=4.2 Hz), 4.00-4.18 (5H, m), 5.60-5.70 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.98-7.01 (3H, m), 7.35-7.38 (2H, m), 7.46-7.49 (6H, m), 8.14-8.19 (2H, m), 9.70 (1H, s).

元素分析 C₄₁H₅₁N₅O₅S·0.5H₂O Calcd. C, 67.00 ; H, 7.13 ; N, 9.53 ; Found. C, 66.78 ; H, 7.06 ; N, 9.25.

[α]_D = -124.7° (C=0.322% in ethanol)

10 実施例 4 4 (化合物 4 5 の製造)

(S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - カルボキシピロリジン - 1 - イル] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 4 1) (120 mg)、ジメチルアンモニウムクロリド (17.1 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (33.4 mg) の DMF (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.03 ml)、と触媒量の 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジンを加えた後、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (41.8 mg) を加え窒素雰囲気下で終夜攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル=1:11) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して黄色の結晶として (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (ジメチルアミノカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 4 5) (76.5 mg) を得た。

m.p. 151.0–152.0 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.86–0.96 (6H, m), 1.36–1.73 (6H, m), 1.90–2.05 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.45–2.60 (2H, m), 2.95–3.20 (7H, m), 3.22–3.40 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.62–3.70 (2H, m), 3.81 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.00–4.29 (5H, m), 6.74 (1H, d, J=4.8 Hz), 6.96–7.01 (3H, m), 7.33–7.37 (2H, m), 7.44–7.54 (6H, m), 8.13–8.19 (2H, m), 10.09 (1H, s).

元素分析 C₄₂H₅₃N₅O₅S·0.75H₂O Calcd. C, 66.95 ; H, 7.29 ; N, 9.29 ; Found. C, 66.96 ; H, 7.13 ; N, 9.32.

[α]_D = −117.7° (C=0.331% in ethanol)

10 実施例 45 (化合物 46 の製造)

(一) −4−((1−プロピルイミダゾール−5−イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ−P−トルオイル−D−酒石酸塩・一水和物 (360 mg) を酢酸エチル (5 ml)、1 N塩酸 (2.7 ml) に溶解した後分液した。水層に 25%炭酸カリウム水溶液 (2.7 ml) を加えた後 2−プロパノール−酢酸エチル (1:4) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (一) −4−((1−プロピルイミダゾール−5−イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。(2E)−3−[5−[4−(2−ブトキシエトキシ)フェニル]−2−ピロリジン−1−イルピリジン−3−イル]アクリル酸 (170 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0 °C において塩化オキサリル (0.047 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下 30 分攪拌した後、この溶液を (一) −4−((1−プロピルイミダゾール−5−イル)メチル)スルフィニル)アニリン、ピリジン (0.87 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0 °C、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル＝３：１００）で分離精製し、黄色のアモルファスとして（Ｓ）－（２Ｅ）－３－〔５－〔４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル〕－２－ピロリジン－１－イルピリジン－３－イル〕－Ｎ－〔４－〔〔（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル〕スルフィニル〕フェニル〕アクリルアミド（１３１ｍｇ）（化合物４６）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.96 (6H, m), 1.34-1.44 (2H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 1.90-1.96 (4H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.60-3.68 (4H, m), 3.78-3.83 (4H, m), 3.98 (1H, d, $J=14.1$ Hz), 4.13-4.18 (3H, m), 6.40 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 6.51 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=15.0$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.59 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 66.84 ; H, 6.97 ; N, 10.53 ; Found. C, 66.72 ; H, 6.96 ; N, 10.24.

$[\alpha]_{\text{D}} = -166.5^\circ$ ($C=0.327\%$ in ethanol)

15 実施例４６（化合物４７の製造）

（－）－４－（（（１－プロピルイミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン・ジ－Ｐ－トルオイル－Ｄ－酒石酸塩・一水和物（３２７ｍｇ）を酢酸エチル（５ｍｌ）、１Ｎ塩酸（２．４５ｍｌ）に溶解した後分液した。水層に２５％炭酸カリウム水溶液（２．４５ｍｌ）を加えた後２－プロパノール－酢酸エチル（１：４）で２回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し（－）－４－（（（１－プロピルイミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリンを得た。（２Ｅ）－３－〔５－〔４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル〕－２－ピロリジン－１－イルピリジン－３－イル〕－２－メチルアクリル酸（１６０ｍｇ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）溶液にDMFを一滴加えた後、０℃において塩化オキサリル（０．０４３ｍｌ）を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下３０

分撹拌した後、この溶液を (一) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (0.79 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル=1：100) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (S) - (2E) - 3 - [5 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 2 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [((1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (156 mg) (化合物47) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.91-0.96 (6H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.52-1.66 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.50-3.57 (6H, m), 3.79-3.85 (4H, m), 4.03 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.09-4.18 (3H, m), 6.53 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.35-7.47 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.76-7.79 (3H, m), 8.36 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 C₃₈H₄₇N₅O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 67.23 ; H, 7.13 ; N, 10.32 ; Found. C, 67.11 ; H, 7.05 ; N, 10.08.

[α]_D = -134.8° (C=0.407% in ethanol)

実施例47 (化合物48の製造)

(一) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ - P - トルオイル - D - 酒石酸塩・一水和物 (988 mg) を酢酸エチル (7 ml)、1N塩酸 (5.03 ml) に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (5.03 ml) を加えた後2 - プロパノール - 酢酸エチル (1：4) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (一) - 4 - (((1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル

）スルフィニル）アニリンを得た。(2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸(500mg)のジクロロメタン(10ml)溶液にDMFを一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル(0.13ml)を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下30分撹拌した後、この溶液を(一)-4-(((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、ピリジン(2.4ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル=3：100)で分離精製し、黄色のアモルファスとして(Ss)-(2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド(660mg)

15) (化合物48)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.95 (6H, m), 1.10 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.36-1.43 (2H, m), 1.50-1.78 (5H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.13 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.20-2.40 (1H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.48-3.66 (5H, m), 3.78-3.84 (4H, m), 4.02 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.09-4.17 (3H, m), 6.52 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz),

20 7.34-7.48 (6H, m), 7.62 (1H, s), 7.75-7.80 (3H, m), 8.34 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 C₃₉H₄₉N₅O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 67.60 ; H, 7.27 ; N, 10.11 ; Found. C, 67.50 ; H, 7.18 ; N, 9.88.

$[\alpha]_D = -135.6^\circ$ (C=0.333% in ethanol)

実施例48 (化合物49の製造)

25 (一)-4-(((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-P-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物(701mg)を酢酸エチ

ル (10 ml)、1 N 塩酸 (3.6 ml) に溶解した後分液した。水層に 25% 炭酸カリウム水溶液 (3.6 ml) を加えた後 2-プロパノール-酢酸エチル (1:4) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (一) - 4 - ((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (400 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.092 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下 30 分撹拌した後、この溶液を (一) - 4 - ((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (2.08 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール: 酢酸エチル=1:19) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (Ss) - (2E) - 3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (458 mg) (化合物 49) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.96 (6H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.55-1.79 (5H, m), 1.95-2.13 (7H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.79-3.85 (4H, m), 4.01-4.18 (6H, m), 6.53 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36-7.47 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.60 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 C₄₁H₅₁N₅O₆S·0.5H₂O Calcd. C, 65.58 ; H, 6.98 ; N, 9.33 ; Found. C, 6

5.59 ; H, 7.01 ; N, 9.03.

$[\alpha]_D = -119.8^\circ$ (C=0.408% in ethanol)

実施例 49 (化合物 50 の製造)

(Ss) - (2E) - 3 - [2 - [3 - (アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]
 5 - 5 - [4 - (2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル] - 2-メチル
 -N-[4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィ
 ニル]フェニル]アクリルアミド (化合物 49) (220 mg) のテトラヒドロフ
 ラン (4 ml) - メタノール (4 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.44
 5 ml) を加えた後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水、1N 塩酸 (0.4 ml
 10) を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで
 乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢
 酸エチル→メタノール：酢酸エチル=1：9) で分離精製し、黄色のアモルファスと
 して (Ss) - (2E) - 3 - [5 - [4 - (2-ブトキシエトキシ)フェニル] -
 2 - [3 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリジン-3-イル] - 2
 15 -メチル-N-[4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル
]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド (150 mg) (化合物 50) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.96 (6H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.50-1.79 (5H
 , m), 2.05-2.16 (4H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.53-3.58 (4H,
 m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.79-4.18 (10H, m), 6.41 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.00 (2H,
 20 d, J=9.0 Hz), 7.28-7.46 (6H, m), 7.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.80 (2H, dd, J=8.7
 , 1.8 Hz), 8.26 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.36 (1H, d, J=2.7 Hz).

元素分析 C₃₉H₄₉N₅O₅S·0.75H₂O Calcd. C, 65.66 ; H, 7.13 ; N, 9.82 ; Found. C,
 65.60 ; H, 7.08 ; N, 9.54.

$[\alpha]_D = -128.6^\circ$ (C=0.436% in ethanol)

25 実施例 50 (化合物 51 の製造)

(-) - 4 - (((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)

アニリン・ジ-P-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (409 mg) を酢酸エチル (5 ml)、1 N塩酸 (2.1 ml) に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (2.1 ml) を加えた後2-プロパノール-酢酸エチル (1:4) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (ー) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。(2E) -3- [5- [4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -2-メチルアクリル酸 (220 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にDMFを一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.053 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下30分撹拌した後、この溶液を (ー) -4- (((1-プロピルイミダゾール-5-イル) メチル) スルフィニル) アニリン、ピリジン (0.99 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (S) - (2E) -3- [5- [4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル] -2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -2-メチル-N- [4- [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (220 mg) (化合物51) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.98 (12H, m), 1.36-1.46 (2H, m), 1.56-1.80 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.20-2.40 (2H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.58-3.65 (2H, m), 3.79-3.85 (4H, m), 4.03 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.09-4.17 (3H, m), 6.53 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.35-7.52 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.77-7.81 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 $C_{40}H_{51}N_5O_4S \cdot 0.5H_2O$ Calcd. C, 67.96 ; H, 7.41 ; N, 9.91 ; Found. C, 67.86 ; H, 7.23 ; N, 9.67.

$[\alpha]_D = -133.5^\circ$ (C=0.260% in ethanol)

実施例 5 1 (化合物 5 2 の製造)

5 (2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (210 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.054 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下 30 分撹拌した後、この溶液を 4-[[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]

10]スルファニル]アニリン (155 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2 → 酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして

15 (2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルファニル]フェニル]アクリルアミド (270 mg) (化合物 5 2) を得た。

1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.36-1.45 (2H, m), 1.50-1.70 (3H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.05-2.15 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.52-3.70 (5H, m), 3.81 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.21 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.33-7.65 (9H, m), 8.08 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.1 Hz).

20

25 元素分析 $C_{38}H_{48}N_6O_3S \cdot 0.75H_2O$ Calcd. C, 66.88 ; H, 7.31 ; N, 12.32 ; Found. C, 66.79 ; H, 7.36 ; N, 12.04.

実施例 5 2 (化合物 5 3 の製造)

(2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチル
 ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[[4-プロ
 5 ピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルファニル]フェニ
 ル]アクリルアミド(200mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に3-クロロ
 過安息香酸(70%、112mg)のジクロロメタン(10ml)溶液を-78℃に
 おいて滴下した。そのまま30分撹拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外して
 激しく撹拌しながら、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して30分撹拌
 した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩
 10 水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→メタノール:酢酸エチル=1:19)
 で分離精製し、黄色のアモルファスとして(2E)-3-[5-[4-(2-ブトキ
 シエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イ
 ル]-2-メチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール
 15 -3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド(112mg)(化
 合物 5 3)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.99 (6H, m), 1.12 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.33-1.4
 6 (2H, m), 1.50-1.85 (5H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.12-3.18
 (1H, m), 3.45-3.66 (5H, m), 3.81 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.00 (2H, t, J=7.8 Hz),
 20 4.10-4.23 (3H, m), 4.33 (1H, d, J=13.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38-7.50
 (5H, m), 7.61 (1H, s), 7.79-7.82 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.4 H
 z).

元素分析 C₃₈H₄₈N₆O₄S·0.5H₂O Calcd. C, 65.77 ; H, 7.12 ; N, 12.11 ; Found. C,
 65.62 ; H, 7.29 ; N, 11.82.

25 実施例 5 3 (化合物 5 4 の製造)

(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-

(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (370 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル (0.085 ml) を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下 30 分撹拌した後、この溶液を 4-[[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルファニル]アニリン (241 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：2→酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルファニル]フェニル]アクリルアミド (388 mg) (化合物 54) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.91-1.03 (6H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.53-1.90 (5H, m), 2.03-2.10 (7H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.53-3.57 (4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.05-4.17 (4H, m), 4.21 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.55-7.59 (3H, m), 7.69 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 C₄₀H₅₀N₆O₅S Calcd. C, 66.09 ; H, 6.93 ; N, 11.56 ; Found. C, 65.92 ; H, 7.04 ; N, 11.59.

実施例 54 (化合物 55 の製造)

(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スル

フェニル] フェニル] アクリルアミド (化合物 5 4) (240 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 (70%, 106 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を -78℃ において滴下した。そのまま 10 分攪拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外して激しく攪拌しながら、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して 30 分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール: 酢酸エチル = 1 : 19) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (2E) -3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド (147 mg) (化合物 5 5) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.89-0.99 (6H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.55-1.83 (5H, m), 2.02-2.22 (7H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.37-3.42 (1H, m), 3.50-3.57 (4H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.00 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.09-4.23 (5H, m), 4.32 (1H, d, J=14.1 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.40-7.57 (6H, m), 7.79-7.82 (3H, m), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 C₄₀H₅₀N₆O₆S·0.5H₂O Calcd. C, 63.89 ; H, 6.84 ; N, 11.18 ; Found. C, 63.61 ; H, 6.75 ; N, 10.88.

20 実施例 5 5 (化合物 5 6 の製造)

(2E) -3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチル-N-[4-[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド (化合物 5 5) (110 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) -メタノール (2 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.222 ml) を加えた後、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水、1 N 塩酸 (0.25

m l) を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル＝1：6）で分離精製し、黄色のアモルファスとして (2E) - 3 - [5 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 2 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] ピリジン-3-イル] - 2 - メチル-N - [4 - [[(4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (74 mg) (化合物 56) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.98 (6H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.50-1.83 (5H, m), 2.00-2.55 (6H, m), 3.39-4.21 (15H, m), 4.31 (1H, d, J=12.6 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.32-7.60 (6H, m), 7.79-7.82 (2H, m), 8.11-8.14 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析 C₃₈H₄₈N₆O₅S·0.5H₂O Calcd. C, 64.29 ; H, 6.96 ; N, 11.84 ; Found. C, 64.19 ; H, 7.06 ; N, 11.61.

15 実施例 56 (化合物 57、化合物 58 の製造)

(Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン-1-イル] - 1,1' - ビフェニル-3-イル] - 2 - メチル-N - [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (300 mg) を CHIRAKPAK AD 50mmID×500mmL (ヘキサン：2-プロパノール＝1：1) を用いて分割し、2種のジアステレオマー [前画分：ジアステレオマー1 (化合物 57) (147 mg, >99% de)、後画分：ジアステレオマー2 (化合物 58) (146 mg, >99% de)] を得た。

化合物 57 $[\alpha]_D = -197.8^\circ$ (C=0.177% in ethanol)

化合物 58 $[\alpha]_D = -44.2^\circ$ (C=0.175% in ethanol)

25 実施例 57 (化合物 59 の製造)

実施例 56 において光学分割した (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシ

エトキシ) - 4 - [3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 1' -
ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミ
ダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (7 5 m g
(前画分 : ジアステレオマー 1 (化合物 5 7)) 、 をテトラヒドロフラン (2 . 5 m l
5) - メタノール (2 . 5 m l) に溶かした後、 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 3 1 m
l) を加え、窒素雰囲気下、遮光して 7 時間攪拌した。 1 N 塩酸 (0 . 5 m l) を加えた
後、水と飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥
させた後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール - アセトンから再結晶
して、無色の結晶として (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ)
10 - 4 - (3 - カルボキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル]
- 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メ
チル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (ジアステレオマー 1 (化合物 5 9)
) 、 (2 1 . 0 m g , 9 9 . 0 % d e) を得た。

$[\alpha]_D = -376.1^\circ$ (C = 0.224% in chloroform)

15 実施例 5 8 (化合物 6 0 の製造)

実施例 5 6 において光学分割した (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシ
エトキシ) - 4 - [3 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 1 - イル] - 1, 1' -
ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル - N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミ
ダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド (1 1 5 m
20 g) (後画分 : ジアステレオマー 2 (化合物 5 8)) 、 をテトラヒドロフラン (4 m l
) - メタノール (4 m l) に溶かした後、 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 4 7 m l
) を加え、窒素雰囲気下、遮光して 7 時間攪拌した。 1 N 塩酸 (0 . 7 5 m l) を加えた
後、水と飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥
させた後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール - アセトンから再結晶
25 して、無色の結晶として (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ)
- 4 - (3 - カルボキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル]

－2－メチル－N－[4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド（ジアステレオマー2（化合物60））、（26.9mg, 99.8% de）を得た。

$[\alpha]_D = +76.6^\circ$ (C=0.208% in chloroform)

5 実施例59（化合物61の製造）

（S）－4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]アニリン・ジ－p－トルオイル－D－酒石酸塩1水和物（1.20g）を酢酸エチル（10ml）、1N塩酸（6.09ml）に溶解後、分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液（6.09ml）を加えた後、2－プロパノール－酢酸エチル（1 : 4）で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にトルエンを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し（S）－4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]アニリンを得た。（2E）－3－[4'－（2－ブトキシエトキシ）－4－[3－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピロリジン－1－イル]－1, 1'－ビフェニル－3－イル]－2－メチルアクリル酸（700mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液にDMFを一滴加えた後、0℃において塩化オキサリル（0.156ml）を加えた。室温に戻して窒素雰囲気下30分撹拌した後、この溶液を（S）－4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]アニリン、ピリジン（2.89ml）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して終夜撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル＝3：100）で分離精製し、黄色のアモルファスとして（Ss）－（2E）－3－[4'－（2－ブトキシエトキシ）－4－[3－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピロリジン－1－イル]－1, 1'－ビフェニル－3－イル]－2－メチル－N－[4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール

ールー5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド(710mg)
(化合物61)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.89-0.96 (6H, m), 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30-1.4
3 (2H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 2.47-2.49 (2H, m), 2.60-2.75
5 (1H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.25-3.45 (3H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.77-
3.82 (4H, m), 4.02-4.17 (6H, m), 6.59 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.98 (
2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34-7.47 (7H, m), 7.57 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.
95 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 67.60 ; H, 7.26 ; N, 7.33 ; Found. C, 6
10 7.41 ; H, 7.26 ; N, 7.25.

$[\alpha]_D = -108.3^\circ$ (C=0.492% in ethanol)

実施例60 (化合物62の製造)

(Ss)-(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[3-(2-エト
キシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-イル]-1,1'-ビフェニル-3-イル
15]-2-メチル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)
メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド(360mg)のテトラヒドロフ
ラン(10ml)-メタノール(10ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.
43ml)を加えた後、室温で1日攪拌した。反応液に水、1N塩酸(2.0ml)、
飽和食塩水を加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシ
20 ウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、分取HPLCで分離精製し、黄色の
アモルファスとして(Ss)-(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-
4-[3-(カルボキシメチル)ピロリジン-1-イル]-1,1'-ビフェニル-3-
イル]-2-メチル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イ
ル)メチル]スルフィニル]フェニル]アクリルアミド(182mg)(化合物62
25)を得た。

元素分析 $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 66.91 ; H, 6.98 ; N, 7.61 ; Found. C, 6

6.71 ; H, 6.99 ; N, 7.47.

$[\alpha]_D = -118.5^\circ$ (C=0.501% in ethanol)

参考例 1

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド 5.0 g (24.6 ミリモル)、ヘキサ
5 ヒドロ-1H-アゼピン 3.33 ml (29.5 ミリモル) 及び炭酸カリウム 5.1
g (36.9 ミリモル) の DMF (50 ml) 混合物を、80℃で20時間攪拌した。
。反応系に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸
エチル：ヘキサン 1：19）で分離精製し、黄色の油状物として2-アゼパン-1-
10 イル-5-プロモベンズアルデヒド (5.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.51-1.86 (8H, m), 3.56-3.41 (4H, m), 6.96 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.10 (1H, s).

IR (neat) 1680, 1588, 1481, 1404, 1267, 1175 cm^{-1}

参考例 2

15 2-アゼパン-1-イル-5-プロモベンズアルデヒド (1.0 g) 及び酢酸エチル
(0.42 ml) の炭酸ジメチル (10 ml) 溶液に、室温でナトリウムメトキシド
(28%メタノール溶液、2.2 g) を加え、50℃で20時間攪拌した。反応系に
1N塩酸をpHが3~4になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩
水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグ
20 ラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：19）で分離精製し、黄色の油状物として (2
E)-3-(2-アゼパン-1-イル-5-プロモフェニル) アクリル酸エチル (0
.96 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.63-1.86 (8H, m), 3.05-3.19
(4H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.30 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.95 (1H,
25 d, J=8.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.99 (1H
, d, J=16.2 Hz).

IR (neat) 1713, 1630, 1480, 1260, 1177, 912, 743 cm^{-1}

参考例 3

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(2-アゼパン-1-イル-5-ブロモフェニル)アクリル酸エチル (0.96 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (0.78 g)、炭酸カリウム (0.75 g) のトルエン-エタノール-水 (30-3-3 ml) 混合物を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.16 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19→1:15) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4-アゼパン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル (842 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.28-1.48 (5H, m), 1.53-1.67 (2H, m), 1.69-1.90 (8H, m), 3.12-3.26 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.81 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=16.1$ Hz).

IR (neat) 1709, 1630, 1607, 1487, 1453, 1302, 1246, 1175, 1125, 820 cm^{-1}

参考例 4

(2E)-3-[4-アゼパン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル 842 mg (1.81ミリモル) の THF-エタノール (5-10 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 4.0 ml (4.0ミリモル) を加え、60℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (4.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を、ジイソプロピルエーテル及びヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E

)-3-[4-アゼパン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-
 ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (551mg) を得た。

mp 135-138°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.57-1.66
 5 (2H, m), 1.70-1.86 (8H, m), 3.21-3.25 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.41 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.47-7.52 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.24 (1H, d, J=15.9 Hz).

IR (KBr) 1692, 1618, 1605, 1487, 1327, 1304, 1279, 1246, 1117, 816 cm⁻¹ 元素分
 10 析 C₂₇H₃₅NO₄ Calcd. C, 74.11 ; H, 8.06 ; N, 3.20 : Found. C, 74.18 ; H, 8.07 ; N, 2.98.

参考例 5

2-アゼパン-1-イル-5-プロモベンズアルデヒド (2.0g) およびプロピオン酸メチル (0.75ml) の炭酸ジメチル (20ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液, 2.0g) を加え、60°Cで64時間攪拌した。1N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:99) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-(2-アゼパン-1-イル-5-プロモフェニル)-2-メチルアクリル酸メチル (1.306g) を
 20 得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.78 (8H, m), 2.06 (3H, d, J=1.5 Hz), 3.12-3.15 (4H, m), 3.82 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 7.69 (1H, s).

IR (neat) 1713, 1481, 1449, 1275, 1248, 1192, 1119, 909, 737 cm⁻¹

25 参考例 6

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(2-アゼパン-1-イル-5-プロモフェニル

)-2-メチルアクリル酸メチル (1.3 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (1.05 g) および炭酸カリウム (1.02 g) のトルエン-エタノール-水 (40-4-4 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.20 g) を加え、5時間加熱還流した。

- 5 室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:19) で分離精製し、黄色の結晶として (2E)-3-[4-アゼパン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸メチル (1.38 g) を得た。

10 mp 86-89°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.55-1.66 (2H, m), 1.67-1.82 (8H, m), 2.13 (3H, d, J=1.8 Hz), 3.18-3.22 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.85 (1H, s).

IR (KBr) 1711, 1605, 1487, 1273, 1246, 1119, 909, 820, 737 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₃₉N₃O₄ Calcd. C, 74.81 ; H, 8.44 ; N, 3.01 : Found. C, 74.83 ; H, 8.38 ; N, 2.88.

参考例 7

- 20 (2E)-3-[4-アゼパン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸メチル (1.38 g) の THF-エタノール (5-10 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml) を加え、60°Cで5日間攪拌した。0°Cで1N塩酸 (5.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 25 減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4-アゼパン-1-イル-4'-(

2-ブトキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (877.9 mg) を得た。

mp 124-126°C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.67-1.84 (8H, m), 2.16 (3H, d, J=1.5 Hz), 3.20-3.23 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.10 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.42-7.48 (4H, m), 7.99 (1H, s).

IR (KBr) 1663, 1605, 1590, 1495, 1316, 1246, 1182, 1117, 1046, 831 cm⁻¹ 元素分析 C₂₈H₃₇NO₄ Calcd. C, 74.47 ; H, 8.26 ; N, 3.10 : Found. C, 74.30

10 ; H, 8.19 ; N, 2.93.

参考例 8

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、ヘキサメチレンイミン (1.7 ml) 及び炭酸カリウム (2.5 g) の DMF (25 ml) 混合物を、80°C で16時間攪拌した。反応系に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン1：19) で分離精製し、黄色の油状物として2-アゾカン-1-イル-5-ブロモベンズアルデヒド (2.91 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.55-1.80 (10H, m), 3.39-3.42 (4H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.17 (1H, s).

参考例 9

2-アゾカン-1-イル-5-ブロモベンズアルデヒド (2.9 g) および酢酸エチル (1.24 ml) の炭酸ジエチル (30 ml) 溶液に、ナトリウムエトキシド (20%エタノール溶液, 5.0 g) を加え、50°C で18時間攪拌した。1N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン1：

19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-(2-アゾカン-1-イル-5-ブロモフェニル) アクリル酸エチル (2.77 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.61-1.80 (10H, m), 3.06-3.21 (4H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.28 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.6, 2.5 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=15.9 Hz).

IR (neat) 1713, 1480, 1312, 1264, 1177, 909, 737 cm⁻¹

参考例 10

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(2-アゾカン-1-イル-5-ブロモフェニル) アクリル酸エチル (2.77 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (2.16 g) および炭酸カリウム (2.09 g) のトルエン-エタノール-水 (80-8-8 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.44 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4-アゾカン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (2.97 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.25-1.48 (5H, m), 1.53-1.84 (12H, m), 3.12-3.27 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.38 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.27 (1H, d, J=16.3 Hz).

IR (neat) 1709, 1630, 1609, 1487, 1453, 1366, 1248, 1175, 1128, 1044, 910, 826, 737 cm⁻¹

参考例 11

(2E)-3-[4-アゾカン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル(2.97g)のTHF-エタノール(30-60ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(12.0ml)を加え、60℃で3日間攪拌した。0℃で1N塩酸(12.0ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン1：9→1：8→1：7→1：5)で分離精製し、黄色の結晶として(2E)-3-[4-アゾカン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸(1.48g)を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 1.67-1.85 (10H, m), 3.17-3.27 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.39 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.00 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.35 (1H, d, J=16.0 Hz).

IR (KBr) 1682, 1620, 1607, 1487, 1451, 1418, 1271, 1246, 1208, 1127, 1067, 831, 814 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₂₇N₃O₄ Calcd. C, 74.47 ; H, 8.26 ; N, 3.10 : Found. C, 74.47 ; H, 8.28 ; N, 2.93.

参考例12

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(2.5g)、ジイソブチルアミン(2.8ml)及び炭酸ナトリウム(2.0g)のDMSO-水(25-10ml)混合物を13時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン1：49)で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-(ジイソブチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.93g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.84 (12H, d, $J=6.6$ Hz), 1.82-1.98 (2H, m), 3.10 (4H, d, $J=7.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7 Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.19 (1H, s).

IR (neat) 1684, 1586, 1480, 1468, 1389, 1254, 1177, 1152, 1113 cm^{-1}

5 参考例 13

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.30 g) のトルエン (30 ml) 懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル (1.66 g) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、アルデヒド (1.93 g) のトルエン (20 ml) 溶液を滴下した。2時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(ジイソブチルアミノ)-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (2.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.86 (12H, d, $J=6.6$ Hz), 1.33 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.72-1.86 (2H, m), 2.75 (4H, d, $J=7.2$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.32 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8.7$, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=16.2$ Hz).

IR (neat) 1715, 1632, 1480, 1391, 1368, 1312, 1279, 1175, 909, 739 cm^{-1}

参考例 14

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブromo-2-(ジイソブチルアミノ)フェニル] アクリル酸エチル (2.21 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.65 g) および炭酸カリウム (1.60 g) のトルエン-エタノール-水 (60-6-6 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.33 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル

: ヘキサン 1 : 49 → 1 : 29 → 1 : 19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (ジイソブチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (2.12 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.90 (12H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz),
 5 1.32-1.45 (5H, m), 1.52-1.66 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.79 (4H, d, J=7.2 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.17 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.41 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.48-7.51 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J=16.2 Hz).

10 IR (neat) 1711, 1630, 1487, 1466, 1277, 1248, 1177, 1127, 910, 737 cm⁻¹

参考例 15

(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (ジイソブチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (2.12 g) の THF - エタノール (10 - 20 ml) 溶液に、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml)
 15) を加え、60℃で20時間攪拌した。0℃で1N塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (ジイソブチルアミノ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (1.90 g) を得た。

20 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.89 (12H, d, J=6.6 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.55-1.67 (2H, m), 1.75-1.96 (2H, m), 2.84 (4H, d, J=7.4 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.42 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.47-7.54 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.32 (1H, d, J=16.1 Hz).

25 IR (KBr) 1707, 1674, 1624, 1485, 1275, 1244, 1128, 995, 814 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₄₁NO₄ Calcd. C, 74.48 ; H, 8.84 ; N, 3.00 : Found. C, 74.36

; H, 8.84 ; N, 2.92.

参考例 16

- 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、イソブチルプロピルアミン塩酸塩 (2.80 g) 及び炭酸ナトリウム (3.91 g) の DMSO-水 (25-10 ml) 混合物を 24 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49) で分離精製し、黄色の油状物として 5-ブロモ-2-[イソブチル(プロピル)アミノ]ベンズアルデヒド (2.18 g) を得た。
- 10 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.48 g) のトルエン (10 ml) 懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル (2.4 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、5-ブロモ-2-[イソブチル(プロピル)アミノ]ベンズアルデヒド (2.18 g) のトルエン (20 ml) 溶液を滴下した。2時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-[イソブチル(プロピル)アミノ]フェニル]アクリル酸エチル (1.96 g) を得た。
- 15

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.81 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.87 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.41-1.54 (2H, m), 1.68-1.81 (1H, m), 2.79 (2H, d, J=7.1 Hz), 2.85-2.90 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.33 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=16.2 Hz).

IR (neat) 1717, 1480, 1312, 1275, 1179, 1111, 1034, 909, 739 cm⁻¹

25 参考例 17

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブロモ-2-[イソブチル(プロピル)ア

ミノ] フェニル] アクリル酸エチル (1.96 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルボウ酸 (1.51 g) および炭酸カリウム (1.47 g) のトルエン-エタノール-水 (50-5-5 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.30 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:29 → 1:19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[イソブチル(プロピル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (1.56 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.83 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.91 (6H, d, J=6.6 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.32-1.66 (9H, m), 1.74-1.85 (1H, m), 2.81-2.96 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.43 (1H, d, J=16.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.47-7.50 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J=16.4 Hz).

IR (neat) 1711, 1487, 1279, 1248, 1175, 909, 737 cm⁻¹

参考例 18

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[イソブチル(プロピル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (1.56 g) の THF-エタノール (10-20 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (6.5 ml) を加え、60℃で20時間攪拌した。0℃で1N塩酸 (6.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:9 → 1:3 → 1:2) で分離精製し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[イソブチル(プロピル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (1.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.91 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.33-1.65 (6H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 2.87 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 2.92-2.97 (2H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.82 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 6.45 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.48-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=16.2$ Hz).

IR (KBr) 1707, 1688, 1626, 1485, 1279, 1248, 1127, 1071, 995, 818 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ Calcd. C, 74.14 ; H, 8.67 ; N, 3.09 : Found. C, 73.90 ; H, 8.47 ; N, 3.08.

10 参考例 19

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、イソブチルメチルアミン (1.61 g) 及び炭酸ナトリウム (2.60 g) の DMSO-水 (40-25 ml) 混合物を 20 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:29) で分離精製し、黄色の油状物として 5-ブロモ-2-[イソブチル(メチル)アミノ]ベンズアルデヒド (3.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.89-2.04 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.93 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=8.7$, 2.6 Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.19 (1H, s).

IR (neat) 1684, 1588, 1485, 1389, 1260, 1179, 1154, 1113, 912, 880, 741 cm^{-1}

参考例 20

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.55 g) のトルエン (50 ml) 懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル (2.7 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で 30 分間攪拌後、5-ブロモ-2-[イソブチル(メチル)アミノ]ベンズアルデヒド (3.14 g) のトルエン (20 ml) 溶液を滴下した。

2時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：29）で分離精製し、黄色の油状物として（2E）-3-[5-ブromo-2-[イソブチル（メチル）アミノ]フェニル]アクリル酸エチル（3.72g）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.81-1.96 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.69 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.35 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, d, J=16.2 Hz).

IR (neat) 1713, 1632, 1481, 1314, 1175, 912, 743 cm⁻¹

参考例 21

アルゴン雰囲気下、（2E）-3-[5-ブromo-2-[イソブチル（メチル）アミノ]フェニル]アクリル酸エチル（3.72g）、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸（3.11g）および炭酸カリウム（3.01g）のトルエン-エタノール-水（100-10-10ml）混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.63g）を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：29→1：19）で分離精製し、黄色の油状物として

（2E）-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[イソブチル（メチル）アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル（3.29g）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.32-1.44 (5H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 1.85-2.01 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.74 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.44 (1H, d, J=16.4 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz)

), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.15 (1H, d, J=16.4 Hz).

IR (neat) 1711, 1489, 1300, 1246, 1177, 1127, 912, 823 cm^{-1}

参考例 2 2

5 (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[イソブチル(メチル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル(3.49g)のTHF-エタノール(10-20ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加え、60℃で2日間攪拌した。0℃で1N塩酸(15ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減
10 圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[イソブチル(メチル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸(2.61g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.90-0.97 (9H, m), 1.28-1.47 (2H, m), 1.52-1.71 (2H, m), 1.82-2.05 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.78 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.47 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz) 7.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.26 (1H, d, J=16.1 Hz).

IR (KBr) 1686, 1624, 1487, 1466, 1422, 1300, 1269, 1246, 1182, 1127, 1065, 974, 924, 826 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ Calcd. C, 73.38 ; H, 8.29 ; N, 3.29 : Found. C, 73.15 ; H, 8.35 ; N, 3.32.

参考例 2 3

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(60%, 0.39g)のトルエン(10ml)懸濁液に、0℃で2-(ジエチルホスホノ)酪酸エチル(2.47g)のトルエン(10ml)溶液を滴下した。室温で1時間攪拌後、2-アゼパン-1-イル-5-ブromo

ベンズアルデヒド (2.3 g) のトルエン (20 ml) 溶液を滴下した。5 時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:39) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-(2-アゼパ

5 ン-1-イル-5-プロモフェニル)-2-エチルアクリル酸エチル (2.95 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.62-1.82 (8H, m), 2.52 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.04-3.18 (4H, m), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.90 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.65 (1H, s).

10 IR (neat) 1709, 1480, 1235, 1130, 912, 743 cm⁻¹

参考例 24

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(2-アゼパン-1-イル-5-プロモフェニル)-2-エチルアクリル酸エチル (2.95 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (2.21 g) および炭酸カリウム (2.14 g) のトルエン-エタノール-水 (80-8-8 ml) 混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応系にテトラキス

15 (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.45 g) を加え、7 時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:39→1:19→1:9) で分離精製し、淡黄色の結晶として (2E)-3-[4-アゼパン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-エチルアクリル酸エチル (2.63 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.46 (5H, m), 1.51-1.84 (10H, m), 2.61 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.16-3.22

25 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=9.2 Hz),

7.40-7.48 (4H, m), 7.81 (1H, s).

IR (KBr) 1707, 1607, 1489, 1454, 1246, 1128, 818 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ Calcd. C, 75.42 ; H, 8.78 ; N, 2.84 : Found. C, 75.39 ; H, 8.61 ; N, 2.61.

5 参考例 2 5

(2E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチルアクリル酸エチル (2.63 g) の THF - エタノール (20 - 40 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) を加え、60℃で 20 時間撹拌した。0℃で 1 N 塩酸 (12 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集め、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4 - アゼパン - 1 - イル - 4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチルアクリル酸 (1.90 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.31-1.48 (2H, m), 1.52-1.86 (10H, m), 2.63 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 3.19-3.24 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.80 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.44-7.48 (4H, m), 7.96 (1H, s).

IR (KBr) 1672, 1603, 1487, 1472, 1453, 1296, 1244, 1123, 816 cm^{-1}

20 元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ Calcd. C, 74.08 ; H, 8.47 ; N, 2.98 : Found. C, 73.98 ; H, 8.53 ; N, 2.73.

参考例 2 6

5 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、エチルイソブチルアミン塩酸塩 (2.7 g) 及び炭酸ナトリウム (4.16 g) の DMSO - 水 (25 - 10 ml) 混合物を 5 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣

をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：49）で分離精製し、黄色の油状物として 5-ブロモ-2-[エチル（イソブチル）アミノ]ベンズアルデヒド（1.90 g）を得た。窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（60%，0.35 g）のトルエン（20 ml）懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル（1.6 ml）のトルエン（5 ml）溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、5-ブロモ-2-[エチル（イソブチル）アミノ]ベンズアルデヒド（1.90 g）のトルエン（10 ml）溶液を滴下した。2時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：49）で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-[エチル（イソブチル）アミノ]フェニル]アクリル酸エチル（1.38 g）を得た。アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブロモ-2-[エチル（イソブチル）アミノ]フェニル]アクリル酸エチル（1.38 g）、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸（1.21 g）および炭酸カリウム（1.08 g）のトルエン-エタノール-水（40-4-4 ml）混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.23 g）を加え、4時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：29→1：19）で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[エチル（イソブチル）アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル（947 mg）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90-1.07 (12H, m), 1.30-1.50 (5H, m), 1.52-1.67 (2H, m), 1.71-1.88 (1H, m), 2.85 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.02 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.17 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.44 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.47-7.52 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=2.2 Hz),

8.18 (1H, d, J=16.0 Hz).

IR (neat) 1711, 1488, 1277, 1248, 1175, 912, 743 cm^{-1}

参考例 27

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[エチル(イソブチル)ア
ミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル (947 mg) のTH
F-エタノール (510 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (4.
0 ml) を加え、60℃で20時間攪拌した。0℃で1N塩酸 (4.0 ml) を加え、
酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。
減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:2)
で分離精製し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)
-4-[エチル(イソブチル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリ
ル酸 (870.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.90-1.08 (12H, m), 1.30-1.47 (2H, m), 1.52-1.88
(3H, m), 2.87 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6
Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.45 (1H, d, J=16.6 Hz),
7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.73 (1H,
d, J=2.2 Hz), 8.28 (1H, d, J=16.6 Hz).

IR (KBr) 1684, 1628, 1603, 1485, 1279, 1248, 1127, 1071, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ Calcd. C, 73.77 ; H, 7.48 ; N, 3.19 ; Found. C, 73.51

; H, 8.42 ; N, 2.91.

参考例 28

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、ピペリジン (1.46 ml) 及び炭酸カリウム (2.70 g) のDMF (25 ml) 混合物を、80℃で3日
間攪拌した。反応系に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で
洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフ
ィー (酢酸エチル:ヘキサン1:49) で分離精製し、黄色の油状物として5-プロ

モ-2-ピペリジン-1-イルベンズアルデヒド (2.20 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.82 (6H, m), 3.00-3.05 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 10.20 (1H, s).
IR (neat) 1682, 1586, 1480, 1466, 1379, 1258, 1227, 1177, 912, 820, 747 cm^{-1}

5 参考例 29

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.18 g) のトルエン (10 ml) 懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル (1.01 g) のトルエン (5 ml) 溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、2-ピペリジン-5-プロモベンズアルデヒド (1.0 g) のトルエン (20 ml) 溶液を滴下した。3時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:49) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-(5-プロモ-2-ピペリジン-1-イルフェニル) アクリル酸エチル (1.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.31 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.50-1.82 (6H, m), 2.84-2.89 (4H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8.6, 2.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=16.1$ Hz).

IR (neat) 1717, 1634, 1480, 1312, 1262, 1233, 1181, 1125, 1105, 1028, 912, 814, 743 cm^{-1}

20 参考例 30

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(5-プロモ-2-ピペリジン-1-イルフェニル) アクリル酸エチル (1.22 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.03 g) および炭酸カリウム (1.00 g) のトルエン-エタノール-水 (36-3.6-3.6 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.20 g) を加え、7時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：19 → 1：9）で分離精製し、黄色の油状物として（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピペリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル（1.53 g）を得た。

5 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30-1.46 (5H, m), 1.51-1.67 (4H, m), 1.70-1.85 (4H, m), 2.91-2.96 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.47 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44-7.54 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.10 (1H, d, J=16.3 Hz). IR (neat) 1713, 1634, 1607, 1487, 1248, 1231, 1177, 1125, 1038, 820 cm⁻¹

参考例 3 1

（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピペリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル（1.53 g）の THF-エタノール（5-10 ml）溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液（7.0 ml）を加え、65℃で3日間攪拌した。0℃で 1 N 塩酸（7.0 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピペリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸（1.13 g）を得た。

20 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.30-1.45 (2H, m), 1.52-1.69 (4H, m), 1.72-1.87 (4H, m), 2.92-2.97 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44-7.56 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.21 (1H, d, J=16.2 Hz).

IR (KBr) 1684, 1624, 1607, 1489, 1302, 1248, 1231, 1121, 820, 808 cm⁻¹

元素分析 $C_{26}H_{33}NO_4$ Calcd. C, 73.73 ; H, 7.85 ; N, 3.31 : Found. C, 73.55 ; H, 7.81 ; N, 3.16.

参考例 3 2

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（60%，0.21 g）のトルエン（10 ml）懸濁液に、0℃で2-（ジエチルホスホノ）プロピオン酸エチル（1.28 g）のトルエン（5 ml）溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌後、5-ブロモ-2-ピペリジン-1-イルベンズアルデヒド（1.2 g）のトルエン（20 ml）溶液を滴下した。3時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：49）で分離精製し、黄色の油状物として（2E）-3-（5-ブロモ-2-ピペリジン-1-イルフェニル）-2-メチルアクリル酸エチル（1.47 g）を得た。

1H -NMR（200MHz, $CDCl_3$ ） δ 1.35（3H, t, $J=7.1$ Hz），1.46-1.80（6H, m），2.09-2.10（3H, m），2.82-2.87（4H, m），4.28（2H, q, $J=7.1$ Hz），6.85（1H, d, $J=8.4$ Hz），7.34-7.41（2H, m），7.72（1H, s）。

IR（neat）1709, 1480, 1451, 1275, 1250, 1233, 1130, 1113, 814 cm^{-1}

参考例 3 3

アルゴン雰囲気下、（2E）-3-（5-ブロモ-2-ピペリジン-1-イルフェニル）-2-メチルアクリル酸エチル（1.47 g）、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（1.19 g）および炭酸カリウム（1.15 g）のトルエン-エタノール-水（40-4-4 ml）混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.24 g）を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：29→1：19）で分離精製し、淡黄色の結晶として（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピペリジン-1-イル]-1, 1

1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.68 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28-1.45 (5H, m), 1.49-1.79 (8H, m), 2.17 (3H, d, J=1.6 Hz), 2.89-2.94 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.96-7.05 (3H, m), 7.44-7.48 (4H, m), 7.87 (1H, s).

IR (neat) 1703, 1605, 1485, 1271, 1240, 1128, 1111, 820 cm⁻¹

参考例 3 4

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-ピペリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.58 g) の THF-エタノール (5-10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 ml) を加え、65℃で 20 時間攪拌した。0℃で 1 N 塩酸 (7.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-ピペリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (1.11 mg) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.28-1.84 (10H, m), 2.19 (3H, d, J=1.4 Hz), 2.86-2.96 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.44-7.51 (4H, m), 8.00 (1H, s).

IR (KBr) 1678, 1609, 1487, 1450, 1285, 1235, 1132, 826 cm⁻¹

元素分析 C₂₇H₃₅NO₄ Calcd. C, 74.11 ; H, 8.06 ; N, 3.20 ; Found. C, 73.39 ; H, 7.98 ; N, 3.07.

参考例 3 5

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、ピロリジン (1.33 ml) 及び炭酸カリウム (2.55 g) の DMF (25 ml) 混合物を、80℃で 4 日

間攪拌した。反応系に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1 : 19 → 1 : 9）で分離精製し、黄色の油状物として 5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルベンズアルデヒド (2.50 g) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.98-2.02 (4H, m), 3.32-3.37 (4H, m), 6.71 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.01 (1H, s).
IR (neat) 1667, 1593, 1480, 1462, 1406, 1167, 912, 743 cm^{-1}

参考例 3 6

- 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.236 g) のトルエン (10 ml)
10 懸濁液に、0℃でジエチルホスホ酢酸エチル (1.32 g) のトルエン (10 ml)
) 溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌後、5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルベン
ズアルデヒド (1.25 g) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。4時間加熱還
流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ
ウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘ
15 キサン 1 : 15 → 1 : 9）で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-(5-
ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) アクリル酸エチル (1.387 g) を
得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.90-1.97 (4H, m), 3.23-3.29
(4H, m), 4.25 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.21 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.71 (1H,
20 d, $J=9.0$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.93 (1H,
, d, $J=15.8$ Hz).

IR (neat) 1711, 1628, 1480, 1314, 1175, 912, 743 cm^{-1}

参考例 3 7

- アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニ
25 ル) アクリル酸エチル (1.387 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホ
ウ酸 (1.22 g) および炭酸カリウム (1.18 g) のトルエン-エタノール-水

(40-4.0-4.0 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス
(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.24 g) を加え、6時間加熱還流した。
室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、
硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢
5 酸エチル：ヘキサン 1：19 → 1：9) で分離精製し、黄色の結晶として (2E) -
3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビ
フェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (0.835 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30-1.45 (5H, m), 1.51-1.69
(2H, m), 1.92-1.99 (4H, m), 3.29-3.36 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (
10 2H, t, J=4.9 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.31 (1H, d
, J=16.0 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.41-7.48 (3H,
m), 7.60 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.08 (1H, d, J=16.0 Hz). 参考例 3 8

(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1
, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (0.835 g) の THF - エタ
15 ノール (5 - 10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml)
を加え、60℃で2日間攪拌した。0℃で 1 N 塩酸 (4.0 ml) を加え、酢酸エチル
で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃
縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を、ジイソプロピルエーテルで洗浄
し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロ
20 リジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (707 mg) を
得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29-1.48 (2H, m), 1.51-1.66
(2H, m), 1.94-2.00 (4H, m), 3.31-3.38 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (
2H, t, J=4.9 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.32 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.92 (1H,
25 d, J=8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.44-7.49 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=2.2 H
z), 8.19 (1H, d, J=15.8 Hz).

元素分析 $C_{25}H_{31}NO_4$ Calcd. C, 73.32 ; H, 7.63 ; N, 3.42 : Found. C, 73.11 ; H, 7.54 ; N, 3.24.

参考例 39

- 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（60%，0.235 g）のトルエン（10 ml）懸濁液に、0℃で2-（ジエチルホスホノ）プロピオン酸エチル（1.40 g）のトルエン（10 ml）溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌後、アルデヒド（1.25 g）のトルエン（10 ml）溶液を滴下した。6時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19）で分離精製し、淡黄色の油状物として（2E）-3-（5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル）-2-メチルアクリル酸エチル（1.489 g）を得た。
- 1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.87-1.94 (4H, m), 1.97 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.15-3.21 (4H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 7.67 (1H, s).
- IR (neat) 1709, 1478, 1273, 1111, 912, 745 cm^{-1}

参考例 40

- アルゴン雰囲気下、（2E）-3-（5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル）-2-メチルアクリル酸エチル（1.489 g）、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（1.26 g）および炭酸カリウム（1.22 g）のトルエン-エタノール-水（45-4.5-4.5 ml）混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.25 g）を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19→1：9）で分離精製し、淡黄色の結晶として（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピロリジン-1-イル-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル（1.

5 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.29–1.48 (5H, m), 1.51–1.68 (2H, m), 1.89–1.95 (4H, m), 2.04 (3H, d, $J=1.4$ Hz), 3.22–3.28 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.80 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.27 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32–7.48 (4H, m), 7.83 (1H, s).

IR (KBr) 1705, 1605, 1495, 1483, 1271, 1246, 1113, 909, 737 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ Calcd: C, 74.47 ; H, 8.26 ; N, 3.10 : Found. C, 74.34 ; H, 8.32 ; N, 2.89.

10 参考例 4 1

(2E) – 3 – [4' – (2 – ブトキシエトキシ) – 4 – ピロリジン – 1 – イル – 1, 1' – ビフェニル – 3 – イル] – 2 – メチルアクリル酸エチル (1.46 g) の THF – エタノール (5 – 10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 ml) を加え、60℃で3日間攪拌した。0℃で 1 N 塩酸 (7.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を、ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E) – 3 – [4' – (2 – ブトキシエトキシ) – 4 – ピロリジン – 1 – イル – 1, 1' – ビフェニル – 3 – イル] – 2 – メチルアクリル酸 (1.04 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.34–1.71 (4H, m), 1.91–1.95 (4H, m), 2.07 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.24–3.29 (4H, m), 3.54 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.80 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.34–7.46 (4H, m), 7.95 (1H, s).

IR (KBr) 1671, 1607, 1483, 1287, 1244, 1123, 816 cm^{-1}

25 元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ Calcd. C, 73.73 ; H, 7.85 ; N, 3.31 : Found. C, 73.53 ; H, 7.71 ; N, 3.10.

参考例 4 2

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.50 g)、4-メチルピペリジン (1.46 ml) および炭酸カリウム (2.55 g) の DMF (25 ml) 混合物を 80℃ で 3 日間撹拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49) で分離精製し、黄色の油状物として 5-ブロモ-(4-メチルピペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (2.95 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.06 (3H, d, J=5.8 Hz), 1.31-1.55 (3H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.16-3.29 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.19 (1H, s). IR (neat) 1682, 1586, 1480, 1464, 1379, 1219, 910, 737 cm⁻¹

参考例 4 3

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.24 g) のトルエン (10 ml) 懸濁液に、0℃ でジエチルホスホノ酢酸エチル (1.18 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃ で 1 時間撹拌後、5-ブロモ-(4-メチルピペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (1.40 g) のトルエン (10 ml) 溶液を加え、4 時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49) で分離精製し、黄色の結晶として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]アクリル酸エチル (1.59 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.00 (3H, d, J=5.6 Hz), 1.31-1.56 (6H, m), 1.63-1.79 (2H, m), 2.56-2.72 (2H, m), 3.03-3.16 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.37 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=16.1 Hz).

元素分析 $C_{17}H_{22}NO_2Br$ Calcd. C, 57.96 ; H, 6.29 ; N, 3.98 ; Found. C, 57.80 ;
H, 6.12 ; N, 3.86.

参考例 4 4

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブロモ-2-(4-メチルピペリジン-1-
5 イル)フェニル]アクリル酸エチル(1.47 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)
フェニルホウ酸(1.24 g)、炭酸カリウム(1.11 g)のトルエン-エタノール-水(40-4-4 ml)混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス
(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.23 g)を加え、6時間加熱還流した。
室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、
10 硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢
酸エチル:ヘキサン1:39→1:19→1:9)で分離精製し、黄色の油状物とし
て(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン
-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル(1.83 g)
を得た。

15 1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 1.28-
1.82 (12H, m), 2.64-2.79 (2H, m), 3.11-3.24 (2H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3
.81 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.47 (
1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44-7.54
(3H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=16.2$ Hz).

20 IR (neat) 1711, 1487, 1246, 1223, 1177, 822 cm^{-1}

参考例 4 5

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン-
1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル(1.83 g)の
エタノール-THF(10-5 ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(
25 8.0 ml)を加えた。60℃で20時間攪拌後、0℃で1N塩酸(8.0 ml)を
加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ

ウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (1.556 g) を得た。

5 mp 159-160°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.03 (3H, d, J=4.8 Hz), 1.31-1.82 (9H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=16.3 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47-7.57 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=2
10 .2 Hz), 8.19 (1H, d, J=16.3 Hz).

元素分析 C₂₇H₃₅N₃O₄ Calcd. C, 74.11 ; H, 8.06 ; N, 3.20 : Found. C, 73.92 ; H, 7.96 ; N, 2.98.

参考例 46

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.26 g) のトルエン (10 ml
15) 懸濁液に、0°C で 2-(ジエチルホスホノ) プロピオン酸エチル (1.57 ml) のトルエン (5.0 ml) 溶液を滴下した。0°C で 1 時間攪拌後、5-ブロモ-(4-メチルピペリジン-1-イル) ベンズアルデヒド (1.55 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え、5 時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮
20 後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49) で分離精製し、黄色の結晶として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(4-メチルピペリジン-1-イル) フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (2.0 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.98 (3H, d, J=5.8 Hz), 1.23-1.49 (6H, m), 1.61-1.76 (2H, m), 2.10 (3H, d, J=1.0 Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 3.04-3.16 (2H, m), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.71 (1H, s).

IR (neat) 1709, 1464, 1277, 1254, 1225, 1132, 1115, 909, 737 cm⁻¹

参考例 4 7

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブromo-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル(2.00g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(1.69g)、炭酸カリウム(1.51g)のトルエン-エタノール-水(50-5-5ml)混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.19g)を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:39→1:19→1:9)で分離精製し、黄色の結晶として(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル(2.30g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.00 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 1.28-1.79 (12H, m), 2.17 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 2.59-2.74 (2H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.81 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.30 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44-7.48 (4H, m), 7.86 (1H, s).

IR (neat) 1705, 1607, 1487, 1273, 1244, 1130, 1117, 824 cm^{-1}

参考例 4 8

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル(2.30g)のエタノール-THF(20-10ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(10.0ml)を加えた。60℃で4日間攪拌後、0℃で1N塩酸(10.0ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として(2

E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 1 , 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (1 . 6 0 g) を得た。

mp 154-155°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.01 (3H, d, J=5.6 Hz), 1.28-1.80 (9H, m), 2.20 (3H, d, J=1.4 Hz), 2.61-2.75 (2H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.45-7.52 (4H, m), 8.00 (1H, s).

元素分析 C₂₈H₃₇NO₄ Calcd. C, 74.47 ; H, 8.26 ; N, 3.10 ; Found. C, 74.59

; H, 8.39 ; N, 3.02.

参考例 4 9

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (6 0 % , 0 . 2 3 8 g) のトルエン (1 0 m l) 懸濁液に、0°Cで2-(ジエチルホスホノ)酪酸エチル (1 . 4 1 m l) のトルエン (1 0 m l) 溶液を滴下した。0°Cで1時間攪拌後、5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルベンズアルデヒド (1 . 2 6 3 g) のトルエン (3 0 m l) 溶液を加え、6時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 9) で分離精製し、黄色の油状物として (2 E) - 3 - (5 - ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル) - 2 - エチルアクリル酸エチル (1 . 6 6 6 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.10 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.87-1.94 (4H, m), 2.48 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.17-3.23 (4H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20-7.29 (2H, m), 7.62 (1H, s).

IR (neat) 1709, 1480, 1236, 1128, 912, 741 cm⁻¹

25 参考例 5 0

アルゴン雰囲気下、(2 E) - 3 - (5 - ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル

ル) - 2 - エチルアクリル酸エチル (1.666 g)、4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.35 g)、炭酸カリウム (1.31 g) のトルエン - エタノール - 水 (50 - 5 - 5 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.16 g) を加え、6時間加熱還流した。
 5 。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 19) で分離精製し、淡黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチルアクリル酸エチル (1.46 g) を得た。

10 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.29-1.48 (5H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.89-1.95 (4H, m), 2.57 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.24-3.31 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34-7.49 (4H, m), 7.77 (1H, s).

15 IR (neat) 1709, 1480, 1236, 1128, 912, 741 cm⁻¹.

元素分析 C₂₉H₃₉N₃O₄ Calcd. C, 74.81 ; H, 8.44 ; N, 3.01 : Found. C, 74.70 ; H, 8.53 ; N, 2.73.

参考例 5 1

(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - エチルアクリル酸エチル (1.40 g) のエタノール - THF (20 - 10 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (6.0 ml) を加えた。65℃で24時間攪拌後、0℃で1N塩酸 (6.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソ
 25 プロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル -

3-イル] - 2-エチルアクリル酸 (962 mg) を得た。

mp 155-156°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.21 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.90-1.99 (4H, m), 2.60 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.26-3.33 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.48 (4H, m), 7.93 (1H, s).

元素分析 C₂₇H₃₅NO₄ Calcd. C, 74.11 ; H, 8.06 ; N, 3.20 : Found. C, 73.98 ; H, 8.15 ; N, 3.22.

10 参考例 5-2

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.50 g)、2-メチルピロリジン (1.63 ml) および炭酸ナトリウム (2.6 g) のDMSO-水 (25-5 ml) 混合物を100°Cで12時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣を
15 カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:19→1:9) で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (2.76 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.20 (3H, d, J=5.8 Hz), 1.63-1.82 (2H, m), 1.88-2.03 (1H, m), 2.08-2.32 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.69-3.96 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.04 (1H, s).

IR (neat) 1674, 1590, 1474, 1402, 1175, 912, 741 cm⁻¹

参考例 5-3

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.25 g) のトルエン (10 ml)
25) 懸濁液に、0°Cでジエチルホスホノ酢酸エチル (1.23 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0°Cで30分間攪拌後、5-ブロモ-2-(2-メチルピロ

リジン-1-イル) ベンズアルデヒド (1.38 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え、3時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブromo-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)フェニル] アクリル酸エチル (1.64 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.06 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.50-1.96 (3H, m), 2.06-2.24 (1H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.52-3.76 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.27 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=8.6, 2.3$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=16.1$ Hz).

IR (neat) 1713, 1632, 1476, 1314, 1175, 1038, 909, 742 cm^{-1}

参考例 54

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブromo-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)フェニル] アクリル酸エチル (1.64 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (1.39 g)、炭酸カリウム (1.24 g) のトルエン-エタノール-水 (50-5-5 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.17 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19 \rightarrow 1:14 \rightarrow 1:9) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (1.87 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.11 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.31-1.48 (6H, m), 1.61-1.98 (4H, m), 2.08-2.28 (1H, m), 2.91-3.06 (1H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.62-3.84 (4H, m), 4.16 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.27 (2H, q, $J=7$

1 Hz), 6.37 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44-7.50 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=15.8 Hz).

IR (neat) 1709, 1628, 1605, 1489, 1300, 1279, 1246, 1177, 1123, 910, 741 cm^{-1}

5 参考例 5 5

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル (1.87 g) のエタノール-THF (20-10 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (12.0 ml) を加えた。65℃で20時間攪拌後、0℃で1N塩酸 (12.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸 (1.438 g) を得た。

15 mp 102-103℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13 (3H, d, J=5.8 Hz), 1.29-1.49 (2H, m), 1.53-2.04 (5H, m), 2.08-2.29 (1H, m), 2.96-3.11 (1H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.60-3.84 (4H, m), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.38 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.97-7.02 (3H, m), 7.44-7.51 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.15 (1H, d, J=16.2 Hz).

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ Calcd. C, 73.73 ; H, 7.85 ; N, 3.31 : Found. C, 73.72 ; H, 7.69 ; N, 3.10.

参考例 5 6

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.25 g) のトルエン (10 ml) 懸濁液に、0℃で2-(ジエチルホスホノ)プロピオン酸エチル (1.48 g) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌後、5-ブロモ-2-(2

ーメチルピロリジン-1-イル) ベンズアルデヒド (1.39 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え、7時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(2-メチルピロリジン-1-イル) フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.74 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.04 (3H, d, J=5.8 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.49-1.92 (3H, m), 2.00 (3H, d, J=1.6 Hz), 2.07-2.26 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.38-3.49 (1H, m), 3.63-3.82 (1H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.73 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.21-7.31 (2H, m), 7.59 (1H, s).

IR (neat) 1709, 1476, 1273, 1250, 1111 cm⁻¹

参考例 57

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブロモ-2-(2-メチルピロリジン-1-イル) フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.74 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.41 g)、炭酸カリウム (1.36 g) のトルエン-エタノール-水 (50-5-5 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.17 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19→1:9) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.528 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.28-1.48 (5H, m), 1.51-1.94 (5H, m), 2.07 (3H, d, J=1.4 Hz), 2.08-2.25 (1H, m), 2.85-3.01 (1H, m), 3.45-3.58 (3H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz)

), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.90-6.99 (3H, m), 7.38-7.48 (4H, m), 7.76 (1H, s)

IR (neat) 1705, 1489, 1269, 1244, 1115, 912, 743 cm^{-1}

参考例 5 8

5 (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.528 g) のエタノール-THF (20-10 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加えた。65℃で2日間攪拌後、0℃で1N塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗
10 淨し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (1.07 g) を得た。

15 mp 137-139℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.12 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.28-1.49 (2H, m), 1.52-1.96 (5H, m), 2.05-2.27 (4H, m), 2.89-3.02 (1H, m), 3.47-3.63 (3H, m), 3.75-3.89 (3H, m), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.92-7.00 (3H, m), 7.41-7.48 (4H, m), 7.91 (1H, s).

20 元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ Calcd. C, 74.11 ; H, 8.06 ; N, 3.20 : Found. C, 74.08 ; H, 7.90 ; N, 3.10.

参考例 5 9

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.30 g)、モルホリン (0.67 g) および炭酸カリウム (1.33 g) のDMF (10 ml) 混合物を80℃で3日
25 間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグ

ラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1 : 19 → 1 : 9 → 1 : 4）で分離精製し、淡黄色の結晶として 5-ブロモ-2-モルホリン-4-イルベンズアルデヒド（720.5 mg）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 3.04-3.09 (4H, m), 3.87-3.92 (4H, m), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.26 (1H, s).

参考例 60

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（60%, 0.266 g）のトルエン（10 ml）懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル（1.32 ml）のトルエン（10 ml）溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、5-ブロモ-2-モルホリン-4-イルベンズアルデヒド（1.5 g）のトルエン（40 ml）溶液を加え、3時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1 : 9 → 1 : 4）で分離精製し、淡黄色の結晶として (2E)-3-(5-ブロモ-2-モルホリン-4-イルフェニル) アクリル酸エチル（1.757 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.90-2.95 (4H, m), 3.86-3.90 (4H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.39 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.97 (1H, d, J=16.1 Hz).

元素分析 C₁₅H₁₈NO₃Br. Calcd. C, 52.96 ; H, 5.33 ; N, 4.12 ; Found. C, 52.97 ; H, 5.32 ; N, 4.25.

参考例 61

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(5-ブロモ-2-モルホリン-4-イルフェニル) アクリル酸エチル（1.697 g）、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸（1.43 g）、炭酸カリウム（1.38 g）のトルエン-エタノール-水（50-5-5 ml）混合物を室温で30分間攪拌した。反応系にテトラキス（トリフェ

ニルホスフィン) パラジウム (0.17 g) を加え、6 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 15 → 1 : 9 → 1 : 4) で分離精製し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (2.176 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29-1.49 (5H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.97-3.02 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.89-3.94 (4H, m), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.49 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J=16.2 Hz).

元素分析 C₂₇H₃₅NO₅ Calcd. C, 71.50 ; H, 7.78 ; N, 3.09 : Found. C, 71.54 ; H, 7.95 ; N, 2.96.

15 参考例 6 2

(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (2.07 g) のエタノール - THF (20 - 10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加えた。6.5 °C で 4 時間攪拌後、0 °C で 1 N 塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテル - ヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (1.79 g) を得た。

25 mp 155-157 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.27-1.48 (2H, m), 1.55-1.69

(2H, m), 2.98-3.03 (4H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.91-3.95 (4H, m), 4.18 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.51 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=16.2 Hz).

5 元素分析 $C_{25}H_{31}NO_5$ Calcd. C, 70.57 ; H, 7.34 ; N, 3.29 : Found. C, 70.37 ; H, 7.53 ; N, 3.11.

参考例 6 3

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.35 g)、メチルプロピルアミン (0.54 g) 及び炭酸ナトリウム (0.98 g) の DMSO-水 (10-2.5 ml) 混合物を、125℃で20時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:49→1:19) で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-[メチル(プロピル)アミノ]ベンズアルデヒド (1.43 g) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.52-1.71 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.04-3.11 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.17 (1H, s).

参考例 6 4

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.27 g) のトルエン (10 ml) 懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル (1.33 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、5-ブロモ-2-[メチル(プロピル)アミノ]ベンズアルデヒド (1.43 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え、2時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-[5-ブロモ-2-[メチル(プロピル)アミノ]フェニル]アクリ

ル酸エチル (1.86 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48-1.66 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.35 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J=16.1 Hz).

IR (neat) 1715, 1634, 1481, 1314, 1175, 912, 743 cm⁻¹

参考例 6 5

アルゴン雰囲気下、(2E)-[5-プロモ-2-[メチル(プロピル)アミノ]フェニル]アクリル酸エチル (1.869 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (1.73 g)、炭酸カリウム (1.54 g) のトルエン-エタノール-水 (60-6-6 ml) 混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.19 g) を加え、6 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19→1:9) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[メチル(プロピル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル (2.22 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28-1.46 (5H, m), 1.55-1.69 (4H, m), 2.76 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.45 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.11 (1H, d, J=16.3 Hz).
IR (neat) 1709, 1632, 1607, 1489, 1302, 1273, 1246, 1177, 912, 821, 739 cm⁻¹

参考例 6 6

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[メチル(プロピル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル (2.22 g) のエタノール

ール-THF (20-10 ml) 溶液に、室温で1 N水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加えた。65℃で6時間攪拌後、0℃で1 N塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[メチル(プロピル)アミノ]-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (1.52 g) を得た。

mp 95-97 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.29-1.49 (2H, m), 1.55-1.68 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.47 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=16.1 Hz). 元素分析 C₂₅H₃₃NO₄ Calcd. C, 72.96 ; H, 8.08 ; N, 3.40 : Found. C, 72.70

; H, 8.16 ; N, 3.37.

参考例 67

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.30 g)、3-メチルピペリジン (1.13 ml) および炭酸カリウム (1.77 g) のDMF (20 ml) 混合物を80℃で2日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:49) で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-(3-メチルピペリジン-1-イル) ベンズアルデヒド (1.47 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.96-1.15 (1H, m), 1.68-1.98 (4H, m), 2.49 (1H, dd, J=11.8, 10.2 Hz), 2.67-2.88 (1H, m), 3.09-3.25 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.6 Hz)

), 10.19 (1H, s).

IR (neat) 1682, 1586, 1480, 1383, 1231, 1177, 912, 743 cm^{-1}

参考例 6 8

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.27 g) のトルエン (1.0 ml)
5) 懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル (1.34 ml) のトルエン (1.0 ml) 溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、5-ブロモ-2-(3-メチルピペリジン-1-イル) ベンズアルデヒド (1.47 g) のトルエン (2.0 ml) 溶液を加え、3時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカ
10 ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49→1:19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メチルピペリジン-1-イル) フェニル] アクリル酸エチル (1.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.95-1.14 (1H, m), 1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.68-1.98 (4H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.49-2.66 (1H, m), 2.97-3
15 .12 (2H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8.6, 2.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=16.1$ Hz).

参考例 6 9

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メチルピペリジン-1-イル) フェニル] アクリル酸エチル (1.78 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.56 g)、炭酸カリウム (1.40 g) のトルエン-エタノール-水 (50-5-5 ml) 混合物を室温で30分間攪拌した。反応系にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.17 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し
25 、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:29→1:19→1:9) で分離精製し、黄色の油状物と

して (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピペリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (2.15 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.28-1.48 (5H, m), 1.53-2.04 (6H, m), 2.33-2.43 (2H, m), 2.52-2.73 (1H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.17 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.47 (1H, d, J=16.3 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44-7.54 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.09 (1H, d, J=16.3 Hz).

IR (neat) 1711, 1632, 1607, 1489, 1248, 1235, 1177, 912, 821, 743 cm⁻¹

参考例 70

(2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピペリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (2.17 g) のエタノール-THF (20-10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加えた。65℃で4時間攪拌後、0℃で 1 N 塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 4 → 1 : 2) で分離精製し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピペリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (1.48 g) を得た。

mp 125-127 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.30-2.02 (9H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 2.52-2.78 (1H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.17 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.49 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.46-7.56 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.19 (1H, d, J=16.2 Hz). 元素分析 C₂₇H₃₅N₃O₄ Calcd.

C, 74.11 ; H, 8.06 ; N, 3.20 : Found. C, 74.41

; H, 7.94 ; N, 2.89.

参考例 7 1

5 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.50 g)、2-メチルピペリジン (1.74 ml) および炭酸ナトリウム (1.57 g) のDMSO-水 (20-5 ml) 混合物を110℃で2.5日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:49) で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-(2-メチルピペリジン-1-イル) 10 ベンズアルデヒド (1.365 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.91 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.37-1.59 (2H, m), 1.63-1.97 (4H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 2.99-3.25 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.40 (1H, s). IR (neat) 1682, 1584, 1474, 1370, 1256, 1175, 876 cm⁻¹.

15 参考例 7 2

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.23 g) のトルエン (10 ml) 懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル (1.15 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、5-ブロモ-2-(2-メチルピペリジン-1-イル) ベンズアルデヒド (1.365 g) のトルエン (20 ml) 溶液 20 を加え、2時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:49→1:19) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(2-メチルピペリジン-1-イル) フェニル] アクリル酸エチル (1.666 g) を得た。

25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.85 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.41-1.54 (2H, m), 1.59-1.94 (4H, m), 2.54-2.62 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.02-3

.12 (1H, m), 4.21-4.32 (2H, m), 6.37 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=16.2 Hz).

IR (neat) 1713, 1634, 1478, 1312, 1179, 912, 743 cm^{-1}

5 参考例 7 3

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブromo-2-(2-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]アクリル酸エチル(1.666 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(1.35 g)、炭酸カリウム(1.31 g)のトルエン-エタノール-水(50-5-5 ml)混合物を室温で30分間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.16 g)を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン1：19→1：9)で分離精製し、黄色の油状物として(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル(2.137 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, d, J=6.2 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.28-1.98 (13H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.91-3.21 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.14-4.33 (4H, m), 6.49 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.17-7.55 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.27 (1H, d, J=16.2 Hz).

IR (neat) 1711, 1632, 1609, 1485, 1283, 1246, 1175, 1125, 912, 742 cm^{-1} 参考例 7 4

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸エチル(2.137 g)のエタノール-THF(20-10 ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶

液 (10.0 ml) を加えた。60℃で4時間攪拌後、0℃で1N塩酸 (10.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2-メチルピペリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (1.26 g) を得た。

mp 106-108 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.90-0.97 (6H, m), 1.29-2.01 (10H, m), 2.59-2.75 (1H, m), 2.93-3.24 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.51 (1H, d, J=16.3 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J=16.3 Hz).

元素分析 C₂₇H₃₅NO₄ Calcd. C, 74.11 ; H, 8.06 ; N, 3.20 : Found. C, 74.08 ; H, 8.08 ; N, 3.04.

参考例 75

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.50 g)、3-メチルピペリジン (3.32 g) および炭酸カリウム (5.1 g) のDMF (30 ml) 混合物を80℃で2日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:49→1:19) で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (2.37 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.13 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.53-1.72 (1H, m), 2.05-2.19 (1H, m), 2.23-2.44 (1H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.25-3.57 (3H, m), 6.69 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.02 (1H, s).

参考例 7 6

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（60%，0.21 g）のトルエン（10 ml）懸濁液に、0℃でジエチルホスホノ酢酸エチル（1.04 ml）のトルエン（10 ml）溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、5-ブロモ-2-（3-メチルピロリジン-1-イル）ベンズアルデヒド（1.17 g）のトルエン（10 ml）溶液を加え、2時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19）で分離精製し、黄色の油状物として（2E）-3-〔5-ブロモ-2-（3-メチルピロリジン-1-イル）フェニル〕アクリル酸エチル（1.32 g）を得た。

¹H-NMR（200MHz, CDCl₃）δ 1.10（3H, d, J=6.6 Hz），1.33（3H, t, J=7.1 Hz），1.42-1.66（1H, m），1.99-2.15（1H, m），2.23-2.43（1H, m），2.90-2.98（1H, m），3.21-3.47（3H, m），4.25（2H, q, J=7.1 Hz），6.20（1H, d, J=16.0 Hz），6.67（1H, d, J=8.8 Hz），7.28（1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz），7.48（1H, d, J=2.6 Hz），7.93（1H, d, J=16.0 Hz）。

IR（neat）1713, 1626, 1474, 1316, 1175, 912, 741 cm⁻¹

参考例 7 7

アルゴン雰囲気下、（2E）-3-〔5-ブロモ-2-（3-メチルピロリジン-1-イル）フェニル〕アクリル酸エチル（1.32 g）、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（1.11 g）、炭酸カリウム（1.08 g）のトルエン-エタノール-水（40-4-4 ml）混合物を室温で30分間攪拌した。反応系にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.13 g）を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19→1：9）で分離精製し、黄色の油状物として（2E）-3-〔4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-（3-メチルピロリジン-1-イル）

ル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (761 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.28-1.48 (5H, m), 1.51-1.68 (3H, m), 1.99-2.20 (1H, m), 2.24-2.47 (1H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.26-3.59 (5H, m), 3.81 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.30 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.41-7.48 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=15.8$ Hz).

IR (neat) 1709, 1607, 1495, 1478, 1300, 1246, 1175, 912, 743 cm^{-1}

参考例 7 8

10 (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸エチル (761 mg) のエタノール-THF (10-5 ml) 溶液に、室温で1 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を加えた。65℃で6時間攪拌後、0℃で1 N塩酸 (4.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] アクリル酸 (596 mg) を得た。

mp 136-139 °C

20 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.53-1.68 (3H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.25-2.47 (1H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.28-3.59 (5H, m), 3.81 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 6.30 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=15.8$ Hz).

25 参考例 7 9

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.21 g) のトルエン (10 ml)

懸濁液に、0℃で2-(ジエチルホスホノ)プロピオン酸エチル(1.28g)のトルエン(10ml)溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌後、5-ブロモ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド(1.20g)のトルエン(20ml)溶液を加え、6時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

- 5 有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:19→1:9)で分離精製し、黄色の油状物として(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル(1.49g)を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.44-1.62 (1H, m), 1.95-2.10 (4H, m), 2.19-2.39 (1H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.10-3.38 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 7.67 (1H, s).

参考例 80

- 15 アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル(1.49g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(1.21g)、炭酸カリウム(1.17g)のトルエン-エタノール-水(40-4-4ml)混合物を室温で30分間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.15g)を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:19→1:9)で分離精製し、黄色の油状物として(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル(1.4467g)を得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.10 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.27-

1.48 (6H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.96-2.15 (4H, m), 2.21-2.45 (1H, m), 2.88-2.96 (1H, m), 3.17-3.45 (3H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32-7.49 (4H, m), 7.83 (1H, s).

5 参考例 8-1

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.45 g) のエタノール-THF (20-10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 ml) を加えた。65℃で 4 時間攪拌後、0℃で 1 N 塩酸 (7.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メチルピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (1.057 g) を得た。

mp 139-141 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.30-1.69 (5H, m), 1.95-2.16 (4H, m), 2.21-2.45 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.21-3.48 (3H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35-7.47 (4H, m), 7.98 (1H, s).

参考例 8-2

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (3.0 g)、3-ピロリジノール (2.57 g) 及び炭酸ナトリウム (3.12 g) の DMSO-水 (30-60 ml) 混合物を 100℃で 4 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフ

イー（酢酸エチル：ヘキサン 1：1 → 2：1）で分離精製し、黄色の油状物として 5
ープロモ－2－（3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）ベンズアルデヒド（3. 5
3 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.70 (1H, d, J=4.0 Hz), 1.99-2.28 (2H, m), 2.99-3.08
5 (1H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.55-4.66 (1H, m), 6.75 (1H, d
, J=9.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J=9.1, 2.5 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.5 Hz), 9.99 (1H,
s).

IR (neat) 3347, 1661, 1593, 1489, 1472, 1408, 1179, 912, 741 cm⁻¹

参考例 8 3

10 5－プロモ－2－（3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）ベンズアルデヒド（2.
17 g）の DMF（20 ml）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（60%, 0.36 g
）を加え、0℃で1時間攪拌した。反応系に、ヨウ化メタン（0.75 ml）を加え、
室温で14時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およ
び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラム
15 クロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：19 → 1：9 → 1：4）で分離精製
し、黄色の油状物として 5－プロモ－2－（3－メトキシピロリジン－1－イル）ベ
ンズアルデヒド（1.0275 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.97-2.25 (2H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.26-3.43 (4H,
m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.68 (1H, dd, J=11.6, 4.6 Hz), 4.02-4.10 (1H, m), 6.73
20 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.79 (1H, d,
J=2.6 Hz), 10.00 (1H, s).

IR (neat) 1676, 1593, 1489, 1470, 1406, 1177, 1103, 912, 743 cm⁻¹

参考例 8 4

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（60%, 0.17 g）のトルエン（10 ml
25 ）懸濁液に、0℃で2－（ジエチルホスホノ）プロピオン酸エチル（1.03 g）の
トルエン（10 ml）溶液を滴下した。0℃で3.01時間攪拌後、5－プロモ－2－

(3-メトキシピロリジン-1-イル) ベンズアルデヒド (1.0275 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え、3.5 時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 4) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル) フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.199 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.99 (3H, d, $J=1.4$ Hz), 2.01-2.09 (2H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.32-3.46 (5H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.66 (1H, s).

IR (neat) 1705, 1474, 1273, 912, 743 cm^{-1}

参考例 85

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル) フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.199 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (0.93 g)、炭酸カリウム (0.90 g) のトルエン-エタノール-水 (30-3-3 ml) 混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応系にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.11 g) を加え、6 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 9 \rightarrow 1 : 4) で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.177 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.32-1.45 (5H, m), 1.51-1.65 (2H, m), 1.97-2.13 (5H, m), 3.19-3.28 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.36-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 3.96-4.05 (1H, m), 4.15 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.27 (2

H, q, J=7.1 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.81 (1H, s).

IR (neat) 1705, 1605, 1495, 1271, 1244, 1113, 912, 743 cm^{-1}

参考例 8 6

5 (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.177 g) のエタノール-THF (10-5 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml) を加えた。65℃で 6 時間攪拌後、0℃で 1 N 塩酸 (5.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し
10 、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (967 mg) を得た。

15 mp 144-145 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.02-2.12 (5H, m), 3.18-3.29 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.99-4.06 (1H, m), 4.15 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.88 (1
20 H, d, J=8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.39-7.45 (3 H, m), 7.94 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ Calcd. C, 71.50 ; H, 7.78 ; N, 3.09 : Found. C, 71.63 ; H, 7.78 ; N, 3.03.

参考例 8 7

5-ブromo-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (3.53 g) のピリジン (20 ml) 溶液に、0℃で無水酢酸 (2.5 ml) を加えた。室温で 4 日間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有

機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1 : 9 → 1 : 4 → 1 : 2）で分離精製し、黄色の油状物として 5-ブロモ-2-（3-アセトキシピロリジン-1-イル）ベンズアルデヒド（4.15 g）を得た。

- 5 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.04 (3H, s), 2.13-2.31 (2H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.59-3.72 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=12.1, 4.7 Hz), 5.31-5.44 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.98 (1H, s).

参考例 88

- 10 アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-（3-アセトキシピロリジン-1-イル）ベンズアルデヒド（1.0 g）および 2-（トリフェニルホスホラニリデン）プロピオン酸 *tert*-ブチル（1.88 g）のトルエン（10 ml）混合物を 2 時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1 : 9）で分離精製し、淡黄色の油状物として（2E）-3-〔2-〔3-（アセトキシ）ピロリジン-1-イル〕-5-ブロモフェニル〕-2-メチルアクリル酸 *tert*-ブチル（1.21 g）を得た。
- 15 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 1.95 (3H, d, J=1.2 Hz), 1.98-2.31 (5H, m), 3.09-3.28 (2H, m), 3.36-3.58 (2H, m), 5.25-5.36 (1H, m), 6.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.54 (1H, s).
- 20

参考例 89

- アルゴン雰囲気下、（2E）-3-〔2-〔3-（アセトキシ）ピロリジン-1-イル〕-5-ブロモフェニル〕-2-メチルアクリル酸 *tert*-ブチル（5.37 g）、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（3.92 g）、炭酸カリウム（3.50 g）のトルエン-エタノール-水（130-13-13 ml）混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応系にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（
- 25

0.44 g) を加え、6 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：9 → 1：4）で分離精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[4-[3-(アセトキシ)ピロリジン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸 tert-ブチル (5.66 g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30-1.41 (2H, m), 1.55-1.66 (11H, m), 2.01-2.38 (8H, m), 3.18-3.65 (6H, m), 3.80 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.9 Hz), 5.26-5.38 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35-7.47 (4H, m), 7.69 (1H, s).

IR (neat) 1740, 1703, 1493, 1478, 1277, 1246, 1123 cm⁻¹

参考例 90

(2E)-3-[4-[3-(アセトキシ)ピロリジン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸 tert-ブチル (2.0 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に、0℃で 4 N 塩酸 (酢酸エチル溶液、5.0 ml) を加えた。室温で 14 時間攪拌後、さらに 4 N 塩酸 (酢酸エチル溶液、10.0 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として (2E)-3-[4-[3-(アセトキシ)ピロリジン-1-イル-4'-(2-ブトキシエトキシ)]-1,1'-ビフェニル-3-イル]アクリル酸 (1.41 g) を得た。

mp 135-137 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28-1.47 (2H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.07-2.33 (8H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.42-3.64 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz)

), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38-7.47 (4H, m), 7.94 (1H, s).

参考例 9 1

5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル (1.0 g)、ピラゾール (0.34 g) および炭酸カリウム (0.76 g) の DMSO (10 ml) 混合物を 100℃ で 6 時間
5 攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、無色の結晶として 5-ブロモ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル (1.048 g) を得た。

10 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 6.56 (1H, dd, J=2.4, 2.1 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.79-7.83 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4 Hz). IR (KBr) 2232, 1526, 1491, 1399, 934, 750 cm⁻¹

参考例 9 2

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル (2.50 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (2.88 g)、
15 炭酸カリウム (2.79 g) のトルエン-エタノール-水 (100-10-10 ml) 混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.35 g) を加え、7 時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。
20 た。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:4) で分離精製し、淡黄色の油状物として 4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボニトリル (3.25 g) を得た。

25 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.56 (1H, t, J=2.6 Hz), 7.05 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (2H, d, J=9.0 Hz), 7

.80-7.94 (4H, m), 8.17 (1H, d, J=2.6 Hz).

IR (neat) 2230, 1609, 1518, 1499, 1397, 1252, 1125, 936, 910, 826, 737 cm^{-1}

参考例 9 3

アルゴン雰囲気下、4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1H-ピラゾール-1-
5 -イル)-1, 1'-ビフェニル-3-カルボニトリル (3.25 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0℃で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M トルエン溶液、14.0 ml) を滴下した。室温で2時間攪拌後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M トルエン溶液、9.0 ml) を室温で滴下した。室温で30分間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加えた。析出物をろ過によって除き、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、
10 残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:4→1:3→1:2) で分離精製し、淡黄色の油状物として4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)-1, 1'-ビフェニル-3-カルバルデヒド (788 mg) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.51-1.68 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.57 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53-7.61 (3H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 8.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.08 (1H, s).

IR (neat) 1688, 1609, 1512, 1397, 1252, 1184, 1128, 937, 828 cm^{-1}

20 参考例 9 4

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 0.11 g) のトルエン (10 ml) 懸濁液に、0℃で2-(ジエチルホスホノ)プロピオン酸エチル (0.67 g) のトルエン (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌後、4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)-1, 1'-ビフェニル-3-カル
25 バルデヒド (788 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を加え、4時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し

、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：4）で分離精製し、淡黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチルアクリル酸エチル (842 g) を得た。

5 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.26-1.50 (5H, m), 1.55-1.69 (2H, m), 2.03 (3H, d, J=1.6 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.16-4.29 (4H, m), 6.45 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52-7.58 (4H, m), 7.63-7.65 (3H, m), 7.74 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (neat) 1709, 1609, 1514, 1493, 1399, 1271, 1246, 1115, 912, 745 cm⁻¹

10 参考例 9 5

(2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチルアクリル酸エチル (790 mg) のエタノール-THF (20-10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) を加えた。50℃で4時間攪拌後、0℃で 1 N 塩酸 (3.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチルアクリル酸 (700 mg) を得た。

20 mp 132-134 °C

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=1.5 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.18 (2H, q, J=4.9 Hz), 6.45 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.58 (1H, s), 7.62-7.66 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=1.8 Hz).

25 参考例 9 6

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（1.44 g）のDMF（150 ml）懸濁液に、0℃で1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（4.0 g）のDMF（20 ml）溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌後、0℃で反応系にヨウ化メタン（2.06 ml）を加え、室温で12時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19）で分離精製し、無色の油状物として1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（3.64 g）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.94-2.02 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.88 (3H, s), 3.21 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.57-6.62 (2H, m), 6.93-6.96 (1H, m), 7.04-7.25 (1H, m).

参考例 9 7

1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（3.64 g）のジクロロメタン（50 ml）溶液に、0℃でテトラブチルアンモニウムトリブロミド（11.92 g）を加えた。0℃で30分間、室温で18時間攪拌した。反応系に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19）で分離精製し、淡黄色の油状物として6-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（4.65 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.89-2.01 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.85 (3H, s), 3.20 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.43 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.02-7.05 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m).

IR (neat) 1501, 1323, 1208, 912, 740 cm⁻¹

参考例 9 8

6-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン（4.65 g）のDMF（40 ml）溶液に、室温で塩化クロロメチレンジメチルアンモニウム（3.

95 g)を加え、65℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水に加えた。炭酸カリウムを用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19→1：9）で分離精製し、黄色の油状物として6-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-カルバルデヒド（2.82 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.87-1.99 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.04 (3H, s), 3.27 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.94 (1H, s).

10 参考例 99

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（60%, 0.25 g）のトルエン（10 ml）懸濁液に、0℃でジエチルホスホ酢酸エチル（1.22 ml）のトルエン（10 ml）溶液を滴下した。0℃で30分間攪拌後、6-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-カルバルデヒド（1.30 g）のトルエン（20 ml）を滴下し、2時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン1：19→1：9）で分離精製し、淡黄色の油状物として（2E）-3-（6-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル）アクリル酸エチル（1.49 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 2.71-2.78 (5H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.32 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.84 (1H, d, J=16.1 Hz).

IR (neat) 1711, 1632, 1451, 1470, 1416, 1310, 1265, 1233, 1175, 1040, 912, 743 cm⁻¹

参考例 100

アルゴン雰囲気下、(2E)-3-(6-ブromo-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル)アクリル酸エチル(1.49g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(1.31g)、炭酸カリウム(1.27g)のトルエン-エタノール-水(50-5-5ml)混合物を室温で30分間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.26g)を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:19→1:7)で分離精製し、黄色の油状物として(2E)-3-[6-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル]アクリル酸エチル(1.56g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.26-1.48 (5H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.76-2.89 (5H, m), 3.11-3.24 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.81 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.42 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.21-7.23 (1H, m), 7.46 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=16.2$ Hz).

IR (neat) 1709, 1630, 1609, 1516, 1454, 1275, 1248, 1177, 1125, 1040, 910, 741 cm^{-1}

参考例 101

(2E)-3-[6-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル]アクリル酸エチル(1.56g)のエタノール-THF(20-10ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(8.0ml)を加えた。65℃で20時間攪拌後、0℃で1N塩酸(8.0ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として(2E)-3-[

6 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アクリル酸 (1. 3 7 g) を得た。

mp 128-129 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.29-1.48 (2H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.82-2.86 (5H, m), 3.16-3.21 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.44 (1H, d, J=6.1 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=16.1 Hz).

参考例 1 0 2

10 アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (6 0 %, 0. 2 7 g) のトルエン (1 0 m l)) 懸濁液に、0 °C で 2 - (ジエチルホスホノ) プロピオン酸エチル (1. 5 8 g) のトルエン (1 0 m l) 溶液を滴下した。0 °C で 1 時間攪拌後、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - カルバルデヒド (1. 4 0 g) のトルエン (2 0 m l) を滴下し、4 時間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 1 9 → 1 : 1 5) で分離精製し、黄色の油状物として (2 E) - 3 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - 2 - メチルアクリル酸エチル (1. 6 7 7 g) を得た。

20 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.75-1.89 (2H, m), 2.06 (3H, d, J=1.4 Hz), 2.71-2.78 (5H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.59 (1H, s).

IR (neat) 1707, 1449, 1412, 1264, 1240, 1223, 1111, 1044, 912, 748 cm⁻¹

参考例 1 0 3

25 アルゴン雰囲気下、(2 E) - 3 - (6 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - 2 - メチルアクリル酸エチル (1. 6 7 7 g) 、

- 4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.42 g)、炭酸カリウム (1.37 g) のトルエン-エタノール-水 (50-5-5 ml) 混合物を室温で30分間攪拌した。反応系にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.17 g) を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:19 → 1:9) で分離精製し、黄色の油状物として (2E) - 3 - [6 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル] - 2-メチルアクリル酸エチル (1.55 g) を得た。
- 10 ¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.27-1.47 (5H, m), 1.51-1.68 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.13 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.77 (3H, s), 2.80-2.87 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (1H, s).
- 15 IR (neat) 1705, 1516, 1456, 1248, 1123, 912, 829 cm⁻¹

参考例 104

- (2E) - 3 - [6 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル] - 2-メチルアクリル酸エチル (1.55 g) のエタノール-THF (20-10 ml) 溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (7.0 ml) を加えた。65℃で4時間攪拌後、0℃で1N塩酸 (7.0 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として (2E) - 3 - [6 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル] - 2-メチルアクリル酸 (1.27 g) を得た。
- 25

mp 133-134. °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.28-1.47 (2H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.17 (3H, d, J=1.6 Hz), 2.79-2.87 (5H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H, s).

参考例 105

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、N-(2-メトキシエチル)メチルアミン (1.43 g)、炭酸ナトリウム (3.91 g) をジメチルスルホキシド (40 ml) - 水 (20 ml) に加えた後、窒素雰囲気下、90 °C で6時間攪拌した。室温に戻した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1 → ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]ベンズアルデヒド (2.47 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.93 (3H, s), 3.29-3.33 (5H, m), 3.56 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.21 (1H, s).

参考例 106

水素化ナトリウム (194 mg) のトルエン (10 ml) 懸濁液にジエチルホスホ酢酸エチル (987 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を0 °C、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま1時間攪拌した。次いで5-ブロモ-2-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]ベンズアルデヒド (1.0 g) のトルエン (10 ml) 溶液を0度、窒素雰囲気下において滴下した後3時間還流した。油浴からはずした後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

サン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、黄色の油状物として（2E）－3－[5－ブ
ロモ－2－[（2－メトキシエチル）（メチル）アミノ]フェニル]アクリル酸エチ
ル（1.03g）を得た。

¹H-NMR（300MHz, CDCl₃） δ 1.34（3H, t, J=7.2 Hz）, 2.80（3H, s）, 3.12（2H, t,
5 J=6.0 Hz）, 3.32（3H, s）, 3.54（2H, t, J=6.0 Hz）, 4.26（2H, q, J=7.2 Hz）, 6.35
（1H, d, J=16.2 Hz）, 6.96（1H, d, J=8.4 Hz）, 7.39（1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz）, 7.
59（1H, d, J=2.4 Hz）, 7.94（1H, d, J=16.2 Hz）.

参考例 107

（2E）－3－[5－ブロモ－2－[（2－メトキシエチル）（メチル）アミノ]フ
10 エニル]アクリル酸エチル（900mg）、4－（2－ブトキシエトキシ）フェニル
ホウ酸（814mg）、炭酸カリウム（945mg）のトルエン（15ml）、エタ
ノール（1.5ml）、水（1.5ml）懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後
、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（152mg）を加えて6時間
還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
15 洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1→ヘキサン：酢酸エ
チル＝5：1）で精製し黄色の油状物として（2E）－3－[4'－（2－ブトキシ
エトキシ）－4－[（2－メトキシエチル）（メチル）アミノ]－1, 1'－ビフェニ
ル－3－イル]アクリル酸エチル（1.19g）を得た。（2E）－3－[4'－（2
20 －ブトキシエトキシ）－4－[（2－メトキシエチル）（メチル）アミノ]－1, 1'
－ビフェニル－3－イル]アクリル酸エチル（980mg）をTHF（25ml）－
メタノール（25ml）に溶かした後、1N水酸化ナトリウム水溶液（8.6ml）を
加え、90℃で3時間攪拌した。0℃において水を加えた後、1N塩酸で中和し酢酸
エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧
25 下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗い黄色の結晶として（2E）－
3－[4'－（2－ブトキシエトキシ）－4－[（2－メトキシエチル）（メチル）

アミノ] -1, 1' -ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (717 mg) を得た。

m.p. 86.4-87.4 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.19 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.37 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.61 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.82 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.47 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.01 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.49 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J=16.2 Hz).

元素分析 C₂₅H₃₃NO₅ Calcd. C, 70.23 ; H, 7.78 ; N, 3.28 : Found C, 70.08 ; H, 7.84 ; N, 3.26.

参考例 108

1-メチルピラゾール-4-カルボキシアルデヒド (1.2 g)、メチルアミン塩酸塩 (736 mg)、トリエチルアミン (3.04 ml) をメタノール (15 ml) に溶かした後、パラジウムカーボン (10%、0.2 g) を加えて水素雰囲気下終夜攪拌した。不溶物を濾去した後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に DMSO (20 ml)、水 (15 ml)、炭酸ナトリウム (3.47 g) を加えた後、窒素雰囲気下、115 度において 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.21 g) の DMSO (10 ml) 溶液を滴下した。そのまま 115 度において 5 時間攪拌した後、室温に戻して水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して褐色の結晶として 5-ブロモ-2-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]ベンズアルデヒド (784 mg) を得た。

m.p. 80.0-81.0 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.92 (1H,

d, $J=9.0$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J=9.0, 2.7$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.25 (1H, s).

元素分析 $C_{13}H_{14}N_3OBr$ Calcd. C, 50.67 ; H, 4.58 ; N, 13.64 : Found C, 50.68 ; H, 4.48 ; N, 13.44.

5 参考例 109

水素化ナトリウム (72 mg) のトルエン (10 ml) 懸濁液にジエチルホスホノ酢酸エチル (365 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 5-ブロモ-2-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]ベンズアルデヒド (420 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴をはずした後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=7:3→酢酸エチル) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として (2E)-3-[5-ブロモ-2-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]フェニル]アクリル酸エチル (310 mg) を得た。

m.p. 67.0-68.0℃.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.65 (3H, s), 3.87 (5H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=16.2$ Hz).

元素分析 $C_{17}H_{20}N_3O_2Br$ Calcd. C, 53.98 ; H, 5.33 ; N, 11.11 : Found C, 53.94 ; H, 5.25 ; N, 10.96.

参考例 110

(2E)-3-[5-ブロモ-2-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]フェニル]アクリル酸エチル (450 mg)、4-(2-

ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (369 mg) 炭酸カリウム (427 mg) のトルエン (15 ml)、エタノール (1.5 ml)、水 (1.5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (69 mg) を加えて6時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。
5 有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 → 酢酸エチル) で精製し黄色の油状物として (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [メチル [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ] -1, 1' -ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (522 mg) を得た。
10

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34-1.46 (5H, m), 1.55-1.67 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.89 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.17 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.51 (1H, d, J=13.2 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.48-7.53 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J=13.2 Hz)。
15

参考例 111

(2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [メチル [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ] -1, 1' -ビフェニル-3-イル] アクリル酸エチル (495 mg) を THF (12 ml) -メタノール (12 ml) に溶かした後、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え、90℃で5時間攪拌した。0℃において水を加えた後、1 N塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサングイソプロピルエーテルで洗い黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [メチル [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ] -1, 1' -ビフェニル-3-イル] アクリル酸 (25

425 mg) を得た。

m.p. 125.0–127.0 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.36–1.44 (2H, m), 1.50–1.70 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.92 (5H, s), 4.17 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.52 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (1H, s), 7.49–7.55 (4H, m), 7.76 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.34 (1H, d, J=15.9 Hz).

元素分析C₂₈H₃₃N₃O₄·0.5H₂O Calcd. C, 69.40 ; H, 7.07 ; N, 8.67 : Found C, 69.69 ; H, 7.24 ; N, 8.87.

10 参考例 112

水素化ナトリウム (52 mg) のトルエン (10 ml) 懸濁液に 2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (278 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0 °C、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 5-ブロモ-2-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]ベンズアルデヒド (300 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0 °C、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴を外した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し褐色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ]フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (381 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.36 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.10 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.62 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.25–7.40 (4H, m), 7.79 (1H, s).

25 参考例 113

(2E)-3-[5-ブロモ-2-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4

ーイル) メチル] アミノ] フェニル] - 2-メチルアクリル酸エチル (360 mg)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (283 mg) 炭酸カリウム (330 mg) のトルエン (10 ml)、エタノール (1 ml)、水 (1 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (53 mg) を加えて6時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 4) で精製し黄色の油状物として (2E) - 3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ]-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (344 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.46 (5H, m), 1.50-1.66 (2H, m), 2.17 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.68 (3H, s), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.85-3.87 (5H, m), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.45-7.49 (4H, m), 7.96 (1H, s).

参考例 114

(2E) - 3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ]-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (330 mg) を THF (8 ml) - メタノール (8 ml) に溶かした後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.6 ml) を加え、90℃で5時間攪拌した。0度において水を加えた後、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗い黄色の結晶として (2E) - 3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[メチル[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] アミノ]-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (2

60 mg) を得た。

m.p. 139.5–140.5 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34–1.46 (2H, m), 1.57–1.66 (2H, m), 2.21 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.69 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.82 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.85 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.01 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, s), 7.46–7.56 (4H, m), 7.65 (1H, s), 8.12 (1H, s).

元素分析 C₂₈H₃₅N₃O₄ · 0.25H₂O Calcd. C, 69.76 ; H, 7.42 ; N, 8.72 : Found C, 69.98 ; H, 7.37 ; N, 8.42.

10 参考例 115

4-ブロモフルオロベンゼン (15.0 g) の乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に LDA (2.0 M、55.7 ml) をアルゴン雰囲気下、−78 °C において滴下した。そのまま2時間攪拌した後、N-メトキシー-N-メチルアセトアミド (10.6 g) の乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下した。室温に戻して2時間攪拌した後、1N塩酸を加えて酸性にしエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=50:1 → ヘキサン:酢酸エチル=25:1) で分離精製し、無色の油状物として1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタノン (13.1 g) を得た。

20 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.64 (3H, d, J=5.1 Hz), 7.02–7.09 (1H, m), 7.59–7.65 (1H, m), 7.98–8.01 (1H, m).

参考例 116

ピロリジン (3.85 ml)、炭酸カリウム (12.7 g) の DMF (60 ml) 溶液に1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタノン (5.0 g) の DMF (20 ml) 25 溶液を窒素雰囲気下、75 °C において滴下した後、そのまま6時間加熱攪拌した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸

マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1）で分離精製し、褐色の油状物として1-（5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル）エタノン（2.28 g）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.93-1.98 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.07-3.11 (4H, m),
5 6.70 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=2.4 Hz)

参考例 117

1-（5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルフェニル）エタノン（750 mg）、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（867 mg）炭酸カリウム（1.0 g）
10 のトルエン（15 ml）、エタノール（1.5 ml）、水（1.5 ml）懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（162 mg）を加えて6時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル
15 =19：1→ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製した。得られた個体をヘキサンで洗って黄色の結晶として1-〔4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-ピロリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル〕エタノン（495 mg）を得た。

m.p. 87.0-88.0 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36-1.46 (2H, m), 1.55-1.6
20 6 (2H, m), 1.94-1.99 (4H, m), 2.64 (3H, s), 3.15-3.20 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J=9.0, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.1 Hz).

元素分析C₂₄H₂₃NO₃ Calcd. C, 75.56 ; H, 8.19 ; N, 3.67 : Found C, 75.52 ; H, 8.
25 19 ; N, 3.41.

参考例 118

水素化ナトリウム (296 mg) のトルエン (10 ml) 懸濁液にジエチルホスホ酢酸エチル (1.24 ml) のトルエン (20 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 1-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-ピロリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル] エタノン (470 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴を外した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製した。得られた固体をヘキサンで洗い黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-ピロリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル] ブター-2-エン酸エチル (250 mg) を得た。

m.p. 81.0-82.0℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.24-1.43 (5H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.15-3.25 (4H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.11-4.25 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析 C₂₈H₃₇NO₄·0.5H₂O Calcd. C, 73.01 ; H, 8.32 ; N, 3.04 ; Found C, 73.06 ; H, 8.15 ; N, 2.87.

20 参考例 119

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-ピロリジン-1-イル-1, 1'-ビフェニル-3-イル] ブター-2-エン酸エチル (260 mg) を THF (7 ml) -メタノール (7 ml) に溶かした後、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.3 ml) を加え、90℃で 3 時間攪拌した。0℃において水を加えた後、1N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗い黄色の結晶として (

2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - ピロリジン - 1 - イル - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] ブター 2 - エン酸 (158 mg) を得た。

m. p. 127.5-128.5 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.35-1.43 (2H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 1.90-1.94 (4H, m), 2.52 (3H, d, J=1.2 Hz), 3.19-3.23 (4H, m), 3.54 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.01 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析 C₂₆H₃₃NO₄ · 0.5H₂O Calcd. C, 72.19 ; H, 7.92 ; N, 3.24 : Found C, 72.20 ; H, 7.74 ; N, 2.97.

参考例 120

5 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (2.0 g)、3 - ピロリン (0.98 ml)、炭酸カリウム (1.77 g) の DMF (30 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、75 °C で 5 時間加熱した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1 → ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で分離精製し、得られた個体をヘキサンで洗って黄色の結晶として 5 - ブロモ - 2 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンズアルデヒド (592 mg) を得た。

m. p. 88.2-89.2 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.21 (4H, s), 5.95 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.08 (1H, s).

元素分析 C₁₁H₁₀NOBr Calcd. C, 52.41 ; H, 4.00 ; N, 5.56 : Found C, 52.24 ; H, 3.94 ; N, 5.33.

参考例 121

5 - ブロモ - 2 - (2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ベンズアルデヒド

(550 mg)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(676 mg)炭酸カリウム(784 mg)のトルエン(15 ml)、エタノール(1.5 ml)、水(1.5 ml)懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(126 mg)を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=19：1→ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製しヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、黄色の結晶として4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルバルデヒド(431 mg)を得た。

m.p. 79.0-81.0 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=8.7 Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.48-1.68 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.28 (4H, s), 5.96 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.49 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.21 (1H, s).

元素分析C₂₃H₂₇NO₃ Calcd. C, 75.59 ; H, 7.45 ; N, 3.83 : Found C, 75.48 ; H, 7.46 ; N, 3.66.

参考例 122

水素化ナトリウム(61 mg)のトルエン(10 ml)懸濁液に2-ホスホノプロピオン酸トリエチル(0.3 ml)のトルエン(10 ml)溶液を0°C、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま1時間攪拌した。次いで4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルバルデヒド(390 mg)のトルエン(10 ml)溶液を0°C、窒素雰囲気下において滴下した後3時間還流した。油浴を外した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を

留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10 : 1 → ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し黄色の油状物として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸エチル (389 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.30-1.70 (7H, m), 2.01 (3H, s), 3.52-3.58 (2H, m), 3.79 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.13-4.31 (8H, m), 5.87 (2H, t, J=4.2 Hz), 6.81 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.95 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.38-7.46 (4H, m), 7.91 (1H, s).

10 参考例 123

(2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸エチル (360 mg) を THF (10 ml) - メタノール (10 ml) に溶かした後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.2 ml) を加え、90 °C で 3 時間攪拌した。0 °C において水を加えた後、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗い黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (265 mg) を得た。

m.p. 138.5-139.5 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.80 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.20 (4H, s), 5.88 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.40-7.45 (3H, m), 8.06 (1H, s).

元素分析 C₂₆H₃₁NO₄ Calcd. C, 74.08 ; H, 7.41 ; N, 3.32 ; Found C, 74.21 ; H, 7.29 ; N, 3.17.

参考例 1 2 4

5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (6.4 g)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (4.33 ml) のジクロロメタン (70 ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (1.19 g) を加えた後、窒素雰囲気下で終夜撹拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して、褐色の油状物として 5-ブロモ-2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)ピロリジン-1-イル]ベンズアルデヒド (8.15 g) を得た。

水素化ナトリウム (1.41 g) のトルエン (50 ml) 懸濁液に 2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (6.88 ml) のトルエン (50 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま 1 時間撹拌した。次いで 5-ブロモ-2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)ピロリジン-1-イル]ベンズアルデヒド (8.5 g) のトルエン (50 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴を外した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 6：1) で精製し黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (9.69 g) を得た。

(2E)-3-[5-ブロモ-2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イロキシ)ピロリジン-1-イル]フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (9.5 g) のメタノール (270 ml) 溶液に 1N 塩酸 (86.8 ml) を加えて 2 時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1：1 → 酢酸エチル) で精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (7.38 g

）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.69 (1H, d, J=5.1 Hz), 1.90-2.05 (4H, m), 2.07-2.25 (1H, m), 3.08-3.18 (2H, m), 3.41-3.53 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.43-4.53 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.20-7.35 (2H, m), 7.66 (1H, s).

参考例 1 2 5

塩化オキサリル (1.2 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に DMSO (2.1 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下、-78℃において滴下した。そのまま15分攪拌した後、(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (3.5 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を滴下した。そのまま15分攪拌した後、トリエチルアミン (8.26 ml) を滴下した。そのまま2時間攪拌した後、室温に戻した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (2.67 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.04 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.47-3.52 (4H, m), 4.27 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.59 (1H, s).

20 参考例 1 2 6

(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (2.6 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (2.29 g) 炭酸カリウム (2.65 g) のトルエン (50 ml)、エタノール (5 ml)、水 (5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (597 mg) を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネ

シウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1→ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製した。得られた固体をヘキサンで洗い黄色の結晶として（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-（3-オキソピロリジン-1-イル）-1, 1'-

5 ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル（1.51 g）を得た。

m. p. 98.5-99.0 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32-1.46 (5H, m), 1.50-1.6. 6 (2H, m), 2.11 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.53-3.58 (6H, m), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.9

10 8-7.02 (3H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 7.55 (1H, s).

元素分析C₂₈H₃₅NO₅ Calcd. C, 72.23 ; H, 7.58 ; N, 3.01 : Found C, 72.09 ; H, 7.37 ; N, 2.78.

参考例 1 2 7

（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-（3-オキソピロリジン-1

15 -イル）-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル（1.25 g）、エチレングリコール（1.5 ml）のトルエン（20 ml）溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物（26 mg）を加えた後、窒素雰囲気下、脱水しながら終夜還流した。室温に戻して水を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、減圧下で溶媒を留去した。得られた残

20 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で褐色の油状物として（2E）-3-[4'-（2-ブトキシエトキシ）-4-（1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル）-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル（1.14 g）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (5H, m), 1.50-1.65 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.15 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.31 (2H, s), 3.38

(2H, t, J=6.9 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.95-3.99 (4H, m), 4.15 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.28 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.79 (1H, s).

5 参考例 1 2 8

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (1.1 g) を THF (12 ml) - メタノール (12 ml) に溶かした後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.3 ml) を加え、50℃で終夜撹拌した。
10 0℃において水を加えた後、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗い黄色の結晶として (2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-(1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノン-7-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (1
15 .02 g) を得た。

m.p. 129.5-131.5℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.08 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.16 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.33 (2H, s), 3.40 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.92-4.02
20 (4H, m), 4.15 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.93 (1H, s).

元素分析 C₂₈H₃₅NO₆ Calcd. C, 69.83 ; H, 7.33 ; N, 2.91 : Found C, 69.67 ; H, 7.45 ; N, 2.65.

参考例 1 2 9

25 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、3-ヒドロキシメチルピロリジン塩酸塩 (3.39 g)、炭酸ナトリウム (3.26 g) の DMSO (75 ml)

ー水 (37.5 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、75℃で5時間加熱した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1→ヘキサン：酢酸エチル=1：4）で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ベンズアルデヒド (2.9 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.77-1.89 (1H, m), 2.09-2.19 (1H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 3.26-3.50 (4H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.01 (1H, s).

10 参考例 130

5-ブロモ-2-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ベンズアルデヒド (2.85 g) のピリジン (11 ml) 溶液に無水酢酸 (3.77 ml) を窒素雰囲気下、0℃において滴下した。室温に戻して5時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に0℃で水を加え、さらに炭酸ナトリウムを加えて中和した。

15 酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1→ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し、黄色の油状物として酢酸[1-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル]メチル (2.91 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.80-1.90 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.10-2.33 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 3.20-3.53 (4H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J=9.3, 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.01 (1H, s).

参考例 131

酢酸[1-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル]メチル (2.47 g)、2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸tert-ブチル (3.4 g)

25 のトルエン (100 ml) 溶液を窒素雰囲気下終夜還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥さ

せた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し黄色の油状物として（2E）-3-[2-[3-[(アセチルオキシ)メチル]ピロリジン-1-イル]-5-ブロモフェニル]-2-メチルアクリル酸tert-ブチル（2.29 g）を得た。

- 5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 1.60-1.75 (1H, m), 1.95 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.00-2.15 (4H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 3.18-3.28 (3H, m), 3.95-4.16 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.52 (1H, s).

参考例 1 3 2

- 10 (2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-ブロモフェニル]-2-メチルアクリル酸tert-ブチル（1.2 g）、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸（848 mg）、炭酸カリウム（984 mg）のトルエン（20 ml）、エタノール（2 ml）、水（2 ml）懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（158 mg）を
15 加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、黄色の油状物として（2E）-3-[4-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4'-(2-ブトキシエトキシ)-
20 1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸tert-ブチル（770 mg）を得た。

- ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.30-1.80 (14H, m), 1.95-2.15 (7H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.27-3.35 (3H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.02-4.18 (4H, m), 6.87 (1H, d, J=8.1
25 Hz), 6.97 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.36-7.46 (4H, m), 7.69 (1H, s).

参考例 1 3 3

(2E)-3-[4-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸tert-ブチル(750mg)を酢酸エチル(7.5ml)に溶かした後、4N塩酸-酢酸エチル溶液(11ml)を加え、窒素雰囲気下、終夜撹拌した。0℃において水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗い黄色の結晶として(2E)-3-[4-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-4'-(2-ブトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル]-2-メチルアクリル酸(542mg)を得た。

10 m.p. 109.5-111.0℃.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.56-1.80 (3H, m), 2.00-2.20 (7H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 3.29-3.35 (3H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.81 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.04-4.17 (4H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.41-7.47 (3H, m), 7.93 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_6$ Calcd. C, 70.28 ; H, 7.52 ; N, 2.83 : Found C, 70.03 ; H, 7.51 ; N, 2.72.

参考例 134

1-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸メチルのメタノール(50ml)-1N塩酸(16.9ml)溶液にパラジウムカーボン(10%、1.8g)を加えた後、水素雰囲気下で終夜撹拌した。不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。トルエンを加えて再度減圧下で溶媒を留去して、黄色の油状物としてピロリジン-3-カルボン酸メチル塩酸塩(2.71g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 1.95-2.25 (2H, m), 3.11-3.45 (5H, m), 3.66 (3H, s), 9.23 (2H, br).

参考例 135

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.12 g)、ピロリジン-3-カルボン酸メチル塩酸塩 (2.6 g)、炭酸カリウム (3.63 g) のDMF (40 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、80℃で終夜攪拌した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=16：1→ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で分離精製し、黄色の油状物として1-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (816 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.26-2.33 (2H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 3.47-3.58 (3H, m), 3.73 (3H, s), 6.75 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.01 (1H, s).

参考例 136

1-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (800 mg)、2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸tert-ブチル (1.34 g) のトルエン (20 ml) 溶液を窒素雰囲気下で6時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1→ヘキサン：酢酸エチル=1：4) で精製し黄色の油状物として1-[4-ブロモ-2-[(1E)-3-tert-ブトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エニル]フェニル]ピロリジン-3-カルボン酸メチル (580 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 1.95 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.17-2.24 (2H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 3.21-3.29 (2H, m), 3.41 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.71 (3H, s), 6.69 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.53 (1H, s).

25 参考例 137

1-[4-ブロモ-2-[(1E)-3-tert-ブトキシ-2-メチル-3-オキソ

プロパー-1-エニル] フェニル] ピロリジン-3-カルボン酸メチル (550 mg)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (402 mg)、炭酸カリウム (466 mg) のトルエン (15 ml)、エタノール (1.5 ml)、水 (1.5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) 5パラジウム (75 mg) を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=18:1→ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、黄色の油状物として1-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-3-[(1E)-3-tert-ブトキシ-2-10-メチル-3-オキソプロパー-1-エニル]-1'-1-ビフェニル-4-イル] ピロリジン-3-カルボン酸メチル (409 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.51-1.65 (11H, m), 2.02 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.19-2.26 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.48 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.72 (3H, s), 15 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.68 (1H, s). 参考例 138

1-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-3-[(1E)-3-tert-ブトキシ-2-メチル-3-オキソプロパー-1-エニル]-1'-1-ビフェニル-4-イル] ピロリジン-3-カルボン酸メチル (400 mg) を酢酸エチル (4 ml) に溶かした後、20 4N塩酸-酢酸エチル溶液 (7 ml) を加え、窒素雰囲気下、4時間攪拌した。0℃において水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた固体をヘキサンで洗い黄色の結晶として(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[3-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル]-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-25メチルアクリル酸 (273 mg) を得た。

m.p. 140.0-141.0 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 2.10 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.20-2.28 (2H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.46-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.73 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38-7.47 (4H, m), 7.91 (1H, s).

元素分析 C₂₈H₃₅NO₆ Calcd. C, 69.83 ; H, 7.33 ; N, 2.91 : Found C, 69.76 ; H, 7.45 ; N, 2.64.

参考例 1 3 9

1-ベンジル-3,4ジメチルピロリジン (9.0 g) のメタノール (100 ml) - 1N塩酸 (48.9 ml) 溶液にパラジウムカーボン (10%, 4.5 g) を加えた後、水素雰囲気下で終夜攪拌した。不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。トルエンを加えて再度減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンで洗い、薄い赤色の結晶として3,4-ジメチルピロリジン塩酸塩 (5.93 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (6H, d, J=3.4 Hz), 2.22-2.31 (2H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 3.17-3.27 (2H, m), 9.32 (2H, br).

参考例 1 4 0

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g)、3,4-ジメチルピロリジン塩酸塩 (2.51 g)、炭酸ナトリウム (3.59 g) のDMSO (50 ml - 水 (25 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、80℃で4時間攪拌した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) で分離精製し、褐色の油状物として5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)ベンズアルデヒド (2.84 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.99 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.35-2.40 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.

7 Hz), 7.78 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.00 (1H, s).

参考例 1 4 1

水素化ナトリウム (550 mg) のトルエン (30 ml) 懸濁液に 2-ホスホノプロ
ピオン酸トリエチル (2.66 ml) のトルエン (20 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気
5 下において滴下した後、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) ベンズアルデヒド (2.7 g) のトルエン (30 ml)
) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴を外した後、
水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾
燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー
10 (ヘキサン：酢酸エチル=19：1→ヘキサン：酢酸エチル=6：1) で精製し黄色
の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (3.48 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.34 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.9
5 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.23-2.32 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m),
15 4.26 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.61 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.67 (1H,
s).

参考例 1 4 2

(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル (3.35 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フ
20 エニルホウ酸 (2.83 g)、炭酸カリウム (3.29 g) のトルエン (50 ml)、
エタノール (5 ml)、水 (5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下 1 時間攪拌した後、
テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (530 mg) を加えて 5 時間還
流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗
い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル
25 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=19：1→ヘキサン：酢酸エチ
ル=6：1) で精製した。得られた残渣をヘキサンで洗って黄色の結晶として (2E

) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチルアクリル酸エチル (1.77 g) を得た。

m.p. 67.0-69.0 °C.

- 5 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.98 (9H, m), 1.32-1.45 (5H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 2.02 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.22-2.35 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.37-3.42 (2H, m), 3.54 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.14 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.27 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.7 Hz),
10 7.81 (1H, s).

元素分析 C₃₀H₄₁N₄ Calcd. C, 75.12 ; H, 8.62 ; N, 2.92 : Found C, 74.83 ; H, 8.33 ; N, 2.77.

参考例 143

- (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチルアクリル酸エチル (1.04 g) を THF (35 ml) - メタノール (35 ml) に溶かした後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.7 ml) を加え、90 °C で 3 時間攪拌した。0 °C において水を加えた後、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサン
20 で洗い黄色の結晶として (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3,4-ジメチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチルアクリル酸 (0.97 g) を得た。

m.p. 126.3-128.3 °C.

- 25 ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.87-0.99 (9H, m), 1.33-1.45 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.27-2.37 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.8

Hz), 6.83 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J=7.2, 1.8 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.97 (1H, s).

元素分析 $C_{28}H_{37}NO_4$ Calcd. C, 74.47 ; H, 8.26 ; N, 3.10 : Found C, 74.32 ; H, 8.44 ; N, 2.87.

5 参考例 1 4 4

5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチン酸 (40 g) に塩化チオニル (200 ml) を 0℃において滴下した。次いで DMF (12.5 ml) を 0℃において滴下した後、2 時間還流した。室温に戻した後、減圧下で過剰の塩化チオニルを留去した。得られた残渣にメタノール (450 ml) を 0℃において滴下した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃において加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、無色の結晶として 5-ブロモ-2-クロロニコチン酸メチル (39.5 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (3H, s), 8.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 $C_7H_5NO_2ClBr$ Calcd. C, 33.57 ; H, 2.01 ; N, 5.59 : Found C, 33.53 ; H, 2.21 ; N, 5.66.

参考例 1 4 5

水素化ナトリウム (60%油状物、48 mg) の DMF (5 ml) 懸濁液にピロリジン (0.1 ml) を 0℃において加えた後、窒素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。次いで 5-ブロモ-2-クロロニコチン酸メチル (100 mg) の DMF (5 ml) 溶液を、窒素雰囲気下、0℃において滴下した後、75℃で終夜攪拌した。室温に戻した後、0.1 N 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗って、無色の結晶として、5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルニ

コチン酸 (67 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.01-2.11 (4H, m), 3.38-3.43 (4H, m), 8.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ Calcd. C, 44.30 ; H, 4.09 ; N, 10.33 : Found C, 44.34 ;

5 H, 4.06 ; N, 10.29.

参考例 146

5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルニコチン酸 (800 mg)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (375 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (588 mg) の DMF (20 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.54 ml)
10、と触媒量の 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジンを加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (736 mg) を加え窒素雰囲気下で終夜攪拌した。水を加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 \rightarrow ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、無色の結晶として 5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-2-ピロリジン-1-イルニコチンアミド (812 mg) を得た。

m.p. 94.0-96.0 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.91-1.96 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.37-3.41 (4H, m),
20 3.57 (3H, br), 7.49 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$ Calcd. C, 45.87 ; H, 5.13 ; N, 13.37 : Found C, 45.83 ;
H, 5.07 ; N, 13.22.

参考例 147

水素化リチウムアルミニウム (74.2 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液
25 に 5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-2-ピロリジン-1-イルニコチンアミド (615 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を窒素雰囲気下、0 $^{\circ}\text{C}$ にお

いて滴下した後室温に戻して30分撹拌した。0℃において、水（0.08 ml）、15%水酸化ナトリウム水溶液（0.08 ml）、水（0.24 ml）を順に加えた後、室温に戻して終夜撹拌した。硫酸マグネシウムを加えた後、不溶物を濾去した。減圧下で溶媒を留去して黄色の油状物として、5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルニコチンアルデヒド（470 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.96-2.01 (4H, m), 3.50-3.54 (4H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.95 (1H, s).

参考例 148

5-ブロモ-2-ピロリジン-1-イルニコチンアルデヒド（450 mg）、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（545 mg）、炭酸カリウム（634 mg）のトルエン（20 ml）、エタノール（2 ml）、水（2 ml）懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間撹拌した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（102 mg）を加えて7時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1→ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し、ヘキサン：酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-ピロリジン-1-イルニコチンアルデヒド（558 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.33-1.47 (2H, m), 1.55-1.66 (2H, m), 1.99-2.05 (4H, m), 3.51-3.62 (6H, m), 3.81 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.11 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ Calcd. C, 71.71 ; H, 7.66 ; N, 7.60 : Found C, 71.63 ; H, 7.71 ; N, 7.42.

参考例 149

水素化ナトリウム（42 mg）のトルエン（10 ml）懸濁液にジエチルホスホノ酢

酸エチル (0.189 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 5- [4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル] - 2-ピロリジン-1-イルニコチンアルデヒド (270 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴をはずした後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 13 : 1 → ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、黄色の油状物として (2E)-3- [5- [4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル] - 2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル] アクリル酸エチル (29 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.96-1.43 (5H, m), 1.51-1.64 (2H, m), 1.92-1.97 (4H, m), 3.53-3.63 (6H, m), 3.81 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.23 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.76 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.37 (1H, d, J=1.8 Hz).

参考例 150

(2E)-3- [5- [4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル] - 2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル] アクリル酸エチル (215 mg) を THF (6 ml) - メタノール (6 ml) に溶かした後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を加え、90℃で 3 時間攪拌した。0℃において水を加えた後、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗い黄色の結晶として (2E)-3- [5- [4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル] - 2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル] アクリル酸 (200 mg) を得た。

m.p. 162.5-164.5℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.35-1.47 (2H, m), 1.52-1.7

0 (2H, m), 1.93-1.98 (4H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.58-3.63 (4H, m), 3.81 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 6.24 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

- 5 元素分析 $C_{24}H_{30}N_2O_4$ Calcd. C, 70.22 ; H, 7.37 ; N, 6.82 : Found C, 69.97 ; H, 7.22 ; N, 6.61.

参考例 151

水素化ナトリウム (42 mg) のトルエン (10 ml) 懸濁液に 2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (0.204 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-ピロリジン-1-イルニコチンアルデヒド (270 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴を外した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1→ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で精製し緑色の油状物として (2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (275 mg) を得た。

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (3H, t, $J=8.1$ Hz), 1.33-1.50 (5H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.84-1.94 (4H, m), 1.99 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 3.47-3.57 (6H, m), 3.80 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

参考例 152

25 (2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (265 mg) を THF

(7 ml) - メタノール (7 ml) に溶かした後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.34 ml) を加え、90℃で3時間攪拌した。0℃において水を加えた後、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗い黄色の結晶として (2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (184 mg) を得た。

m.p. 106.0-107.0℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.91-1.95 (4H, m), 2.02 (3H, d, J=1.2 Hz), 3.50-3.57 (6H, m), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.90 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=1.8 Hz).

元素分析 C₂₅H₃₂N₂O₄ Calcd. C, 70.73 ; H, 7.60 ; N, 6.60 : Found C, 70.65 ;

H, 7.86 ; N, 6.42.

参考例 153

塩化カルシウム (33.6 g) のエタノール (250 ml) - テトラヒドロフラン (250 ml) 懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (23.0 g) を、0℃において少しずつ加えた。塩化カルシウム管をつけて0℃で1時間攪拌した後、5-ブロモ-2-クロロニコチン酸メチル (19.0 g) を加えて、そのまま0℃で終夜攪拌した。0℃において2.5 N 塩酸で酸性にした後、室温に戻して1時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、不溶物を濾去した。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1 → ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、無色の結晶として、(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル) メタノール (15.0 g) を得た。

m.p. 86.7-87.5℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 4.77 (2H, s), 8.04 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 $C_6H_5NOClBr$ Calcd. C, 32.39 ; H, 2.27 ; N, 6.30 : Found C, 32.38 ; H, 2.24 ; N, 6.28.

参考例 154

塩化オキサリル (1.98 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に DMSO (3.45 ml) のジクロロメタン (30 ml) 溶液を窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}C$ において滴下した。そのまま 10 分攪拌した後 5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル) メタノール (3.6 g) のジクロロメタン (35 ml) 溶液を滴下した。そのまま 10 分攪拌した後、トリエチルアミン (13.5 ml) を滴下した。そのまま 10 分攪拌した後、室温に戻して 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、無色の結晶として 5-ブロモ-2-クロロニコチンアルデヒド (3.4 g) を得た。

m.p. $88.0-89.0^{\circ}C$.

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.38 (1H, s).

元素分析 $C_6H_5NOClBr$ Calcd. C, 32.69 ; H, 1.37 ; N, 6.35 : Found C, 32.51 ; H, 1.33 ; N, 6.18.

参考例 155

5-ブロモ-2-クロロニコチンアルデヒド (1.2 g)、3-メチルピロリジン (9.28 mg)、炭酸ナトリウム (1.16 g) の DMSO (40 ml) - 水 (20 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、 $75^{\circ}C$ で 2 時間攪拌した。室温に戻した後水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 \rightarrow ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で分離精製し、得られた固体をヘキサンで洗って黄色の結晶として 5-ブロモ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ニコチンアルデヒド (761 mg) を得た。m.p. $72.0-73.0^{\circ}C$.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.13 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.53-1.67 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.28-2.41 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.96 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OBr}$ Calcd. C, 49.09 ; H, 4.87 ; N, 10.41 : Found C, 49.07 ; H, 4.88 ; N, 10.29.

参考例 156

水素化ナトリウム (155 mg) のトルエン (10 ml) 懸濁液に 2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (0.76 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま 1 時間攪拌した。次いで 5-ブロモ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ニコチンアルデヒド (730 mg) のトルエン (10 ml) 溶液を 0℃、窒素雰囲気下において滴下した後 3 時間還流した。油浴を外した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=19:1→ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し黄色の油状物として (2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピロリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (914 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.07 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.45-1.62 (1H, m), 1.94 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 1.96-2.08 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 3.42-3.55 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.60 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

参考例 157

(2E)-3-[5-ブロモ-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピロリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル (880 mg)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (774 mg)、炭酸カリウム (898 mg) のトルエン (15 ml)、エタノール (1.5 ml)、水 (1.5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下 1 時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (144 mg) を加

えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1→ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、緑色の油状物として(2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル(970mg)を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.10 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.32-1.65 (8H, m), 1.98-2.10 (4H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 3.09-3.16 (1H, m), 3.47-3.63 (5H, m), 3.79 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.75 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=2.4 Hz).

参考例 158

(2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸エチル(950mg)をTHF(32ml)-メタノール(32ml)に溶かした後、1N水酸化ナトリウム水溶液(8.14ml)を加え、90℃で3時間攪拌した。0℃において水を加えた後、1N塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→酢酸エチル）で精製した。得られた固体をヘキサンで洗い黄色の結晶として(2E)-3-[5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-2-(3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸(758mg)を得た。

m.p. 106.5-108.5 °C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.51-1.66 (3H, m), 1.95-2.10 (4H, m), 2.22-2.40 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.50-3.64 (5H, m), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8

Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.4 Hz).

元素分析 $C_{26}H_{34}N_2O_4$ Calcd. C, 71.21 ; H, 7.81 ; N, 6.39 : Found C, 71.07 ; H, 7.74 ; N, 6.13.

5 参考例 1.5 9

5-ブロモ-2-クロロニコチンアルデヒド (1.5 g)、3-ヒドロキシメチルピロリジン塩酸塩 (1.87 g)、炭酸ナトリウム (1.8 g) の DMSO (45 ml) - 水 (22.5 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、75℃で2時間加熱した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 → 酢酸エチル) で分離精製し、得られた固体をヘキサンで洗い黄色の結晶として5-ブロモ-2-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ニコチンアルデヒド (1.67 g) を得た。

m.p. 84.0-85.5 °C.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.47-1.60 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.49-2.59 (1H, m), 3.42-3.74 (6H, m), 8.02 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.96 (1H, s).

元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_2\text{Br}$ Calcd. C, 46.33 ; H, 4.60 ; N, 9.82 : Found C, 46.50 ; H, 4.57 ; N, 9.74.

20 参考例 1 6 0

5-ブロモ-2-[3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]ニコチンアルデヒド (1.75 g) のピロリジン (10 ml) 溶液に無水酢酸 (2.32 ml) を窒素雰囲気下、0℃において滴下した。室温に戻して3時間攪拌した後、0℃で水を加え、さらに炭酸ナトリウムを加えて中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗い減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で

精製し、黄色の油状物として酢酸 [1-(5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル] メチル (1.76 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.74-1.86 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.12-2.17 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.50-3.70 (3H, m), 4.02-4.21 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.95 (1H, s).

参考例 161

酢酸 [1-(5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル] メチル (1.6 g)、2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸tert-ブチル (2.48 g) のトルエン (50 ml) 溶液を窒素雰囲気下、3時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=15:1→ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し黄色の油状物として(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-ブロモピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸tert-ブチル (1.44 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 1.67-1.76 (1H, m), 1.90 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.00-2.10 (4H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=3.0 Hz).

参考例 162

(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-ブロモピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸tert-ブチル (1.4 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (986 mg)、炭酸カリウム (1.15 g) のトルエン (25 ml)、エタノール (2.5 ml)、水 (2.5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (184 mg) を加えて6時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽

出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、黄色の油状物として(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸 *tert*-ブチル (1.41 g) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.30-1.80 (14H, m), 1.95 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.00-2.20 (4H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.53-3.57 (4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.03-4.18 (4H, m), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.41 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.64 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2.1 Hz).

参考例 163

(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸 *tert*-ブチル (1.25 g) を酢酸エチル (17 ml) に溶かした後、4 N塩酸-酢酸エチル溶液 (17 ml) を加え、窒素雰囲気下、終夜攪拌した。0℃において水を加えた後、炭酸カリウム (4.7 g) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→酢酸エチル）で精製した。得られた個体をヘキサーン-ジイソプロピルエーテルで洗い黄色の結晶として(2E)-3-[2-[3-(アセトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-5-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3-イル]-2-メチルアクリル酸 (823 mg) を得た。

m.p. 82.2-84.2℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 2.02-2.17 (7H, m), 2.50-2.67 (1H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.49-3.59

(4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.81 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.04-4.17 (4H, m), 7.00 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

元素分析 $C_{28}H_{36}N_2O_6$ Calcd. C, 67.72 ; H, 7.31 ; N, 5.64 ; Found C, 67.64 ;

5 H, 7.26 ; N, 5.48.

参考例 164

5-ブロモ-2-クロロニコチンアルデヒド (1.5 g)、3,4-ジメチルピロリジン塩酸塩 (1.85 g)、炭酸ナトリウム (1.8 g) の DMSO (45 ml)-水 (22.5 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。室温に戻した後、水を
10 加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 19 : 1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で分離精製し、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアルデヒド (1.56 g) を得た。

15 m.p. 98.5-99.5℃.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.98 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.31-2.41 (2H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.95 (1H, s).

元素分析 $C_{12}H_{15}N_2\text{OBr}$ Calcd. C, 50.90 ; H, 5.34 ; N, 9.89 ; Found C, 50.93

20 ; H, 5.35 ; N, 9.82.

参考例 165

水素化ナトリウム (303 mg) のトルエン (20 ml) 懸濁液に2-ホスホノプロピオン酸トリエチル (1.48 ml) のトルエン (20 ml) 溶液を0℃、窒素雰囲気下において滴下した後、そのまま1時間攪拌した。次いで5-ブロモ-2-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアルデヒド (1.5 g) のトルエン (20 ml)
25 1) 溶液を0℃、窒素雰囲気下において滴下した後3時間還流した。油浴を外した後

、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1→ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し黄色の油状物として（2E）－3－[5－ブromo－2－（3，4－ジメチルピロリジン－1－イル）ピリジン－3－イル]－2－メチルアクリル酸エチル（1.94 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.94 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.93 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 2.20-2.30 (2H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.48-3.54 (2H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.60 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

参考例 166

（2E）－3－[5－ブromo－2－（3，4－ジメチルピロリジン－1－イル）ピリジン－3－イル]－2－メチルアクリル酸エチル（1.9 g）、4－（2－ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（1.6 g）、炭酸カリウム（1.87 g）のトルエン（30 ml）、エタノール（3 ml）、水（3 ml）懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（300 mg）を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1→ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、黄色の油状物として（2E）－3－[5－[4－（2－ブトキシエトキシ）フェニル]－2－（3，4－ジメチルピロリジン－1－イル）ピリジン－3－イル]－2－メチルアクリル酸エチル（1.92 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.90-0.98 (9H, m), 1.33-1.45 (5H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.98 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.22-2.37 (2H, m), 3.20-3.25 (2H, m), 3.53-3.62 (4H, m), 3.80 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.15 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=2.4$ Hz),

7.76 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2.4 Hz).

参考例 1 6 7

(2E) - 3 - [5 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ)フェニル] - 2 - (3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸エチル (1.9 g) を THF (60 ml) - メタノール (60 ml) に溶かした後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15.8 ml) を加え、90℃で4時間攪拌した。0℃において水を加えた後、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残渣をヘキサンで洗い黄色の結晶として (2E) - 3 - [5 - [4 - (2 - ブトキシエトキシ)フェニル] - 2 - (3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 2 - メチルアクリル酸 (1.51 g) を得た。

m.p. 90.0-92.0℃.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.03 (6H, d, J=6.3 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 2.03 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.38-2.50 (2H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.85-4.00 (2H, m), 4.15 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.44 (1H, s).

元素分析 C₂₇H₃₆N₂O₄ · 0.25H₂O Calcd. C, 70.95 ; H, 8.05 ; N, 6.13 : Found C, 71.17 ; H, 7.67 ; N, 6.08.

20 参考例 1 6 8

ヒドラジン・1水和物 (9.66 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、室温でグリコール酸エチル (20.09 g) を反応系の温度を10℃以下に保ちながらゆっくりと滴下した。室温で4時間攪拌後、イソチオシアン酸プロピル (20 ml) を反応系の温度を10℃以下に保ちながらゆっくりと滴下した。40℃で64時間攪拌後、室温まで冷却し、氷水 (50 ml) を加えた。15分攪拌後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を加え、60℃で4時間攪拌した。0℃で濃塩酸を pH が 6 にな

るまで滴下し、析出した結晶をろ過によって除いた。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を水で洗浄し、無色の結晶として3-ヒドロキシメチル-5-メルカプト-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (23.45 g) を得た。90%硝酸 (18 ml) 及び水 (26 ml) 混合物に亜硝酸ナトリウム (0.07 g) を加え、ついで45℃で3-ヒドロキシメチル-5-メルカプト-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (10 g) を0.5時間かけてゆっくりと加えた。室温まで冷却後、0℃で炭酸ナトリウムをpHが7になるまでゆっくりと加えた。減圧下濃縮後、メタノールを加え析出物をろ過によって除いた。減圧下濃縮し、ジクロロメタンを加えて、析出物をろ過によって除き、ろ液を濃縮し粗生成物として3-ヒドロキシメチル-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (5.95 g) を得た。3-ヒドロキシメチル-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール (5.95 g) に、0℃で塩化チオニル (40 ml) をゆっくりと加えた。1時間加熱還流後、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え、さらに濃縮した。残渣に酢酸エチル及び少量のエタノールを加え、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を酢酸エチルで洗浄し、淡黄色の結晶として3-クロロメチル-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール・塩酸塩 (5.43 g) を得た。

m.p. 91-94 °C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.80 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.73-1.94 (2H, m), 4.11 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.10 (2H, s), 9.26 (1H, s).

IR (KBr) 3353, 1574, 1537, 1470, 1331, 1204, 1177, 957 cm⁻¹

元素分析 C₆H₁₁N₃Cl₂·0.25H₂O Calcd. C, 35.93 ; H, 5.78 ; N, 20.95 ; Found. C, 36.13 ; H, 5.77 ; N, 21.23.

参考例 169

アミノチオフェノール (2.9 g)、トリエチルアミン (14.2 ml) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に3-(クロロメチル)-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール塩酸塩 (5.0 g) のメタノール (30 ml) 溶液を0℃、窒素雰囲気

下において滴下した。室温に戻して4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層をあわせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→メタノール：酢酸エチル=1:10）で精製し、褐色の油状物として4-[[（4-プロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）メチル]スルファニル]アニリン（5.39 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.77-1.90 (2H, m), 3.74 (2H, br), 3.91 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 4.08 (2H, s), 6.56 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.06 (1H, s).

10 参考例 170

チオシアン酸カリウム（119.2 g）、ジヒドロキシアセトン二量体（73.9 g）、プロピルアミン塩酸塩（100 g）の混合物を酢酸（89 ml）、1-ブタノール（590 ml）の混合溶液に少しずつ加えた。室温で1日攪拌した後、水（118 ml）を加えて30分攪拌した。析出した固体を濾取し、さらに水（180 ml）で2回、ヘキサンで1回洗った。得られた固体を減圧下で乾燥し、無色の結晶として5-ヒドロキシメチル-2-メルカプト-1-プロピルイミダゾール（71.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.61-1.79 (2H, m), 3.91 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.32 (2H, s), 5.26 (1H, br), 6.79 (1H, s), 11.95 (1H, s).

20 元素分析 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ Calcd. C, 47.57 ; H, 7.13 ; N, 15.85 ; Found. C, 47.22 ; H, 6.94 ; N, 15.99.

参考例 171

5.0 M硝酸（370 ml）に亜硝酸ナトリウム（1.14 g）を加えた後、0℃において5-ヒドロキシメチル-2-メルカプト-1-プロピルイミダゾール（71.0 g）を少しずつ加えた。室温に戻して2時間攪拌した後、水（200 ml）を加えた。0℃において炭酸カリウムを加えて中和した後、減圧下で溶媒を留去した。エタ

ノールを加えて不溶物を濾去した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣にメタノール-酢酸エチルを加えた後、塩基性シリカゲルを加えた。この混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール-酢酸エチル＝1：8）によって精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して、褐色の結晶として5-ヒドロキシメチル-1-プロピルイミダゾール（33.6 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.76-1.94 (2H, m), 3.97 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.63 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.48 (1H, s).

参考例 172

5-ヒドロキシメチル-1-プロピルイミダゾール（33.0 g）に塩化チオニル（80 ml）を0℃において少しずつ加えた後、窒素雰囲気下、90℃で30分加熱した。室温に戻した後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、メタノールに溶かして再度減圧下で溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチルから再結晶して、無色の結晶として5-クロロメチル-1-プロピルイミダゾール塩酸塩（43.8 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.84-1.95 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 5.04 (2H, s), 7.82 (1H, s), 9.24 (1H, s).

参考例 173

4-アミノチオフェノール（2.5 g）を水（2.5 ml）およびイソプロパノール（10 ml）に溶解し、トリエチルアミン（5.5 ml）を加えた後、-15～-10℃に冷却した。5-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩（3.9 g）の水（2.5 ml）溶液を-15～-10℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。イソプロパノールを減圧留去した後、メチルイソブチルケトン（25 ml）を加え、有機層を水で洗浄した。有機層に活性炭（0.1 g）を加え、室温で10分間攪拌した。有機層を濃縮し、メチルイソブチルケトン（30 ml）に溶解した。別にジ-p-トルオイル-(D)-酒石酸（7.7 g）をトルエン（90 ml）、メ

チルイソブチルケトン (60 ml) の混液に溶解し、水 (3.6 ml) を加えた。ついで上記のメチルイソブチルケトン溶液を2時間かけてゆっくり滴下した。1時間攪拌した後、30%過酸化水素水 (6.8 g) を加え、室温で24時間攪拌した。メタノール (30 ml) を加え、50℃で8時間攪拌した。水 (30 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 (30 ml) で洗浄して、(一)-4- {[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル } フェニルアミン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物 (7.1 g) を得た。
m.p. 134-136 °C.

参考例 174

10 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (300 mg)、ピロリジン-3-イル酢酸エチル塩酸塩 (401 mg)、炭酸ナトリウム (330 mg) のDMSO (10 ml) - 水 (5 ml) 懸濁液を窒素雰囲気下、90℃で4時間攪拌した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー
15 (ヘキサン：酢酸エチル=10：1→ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で分離精製し、黄色の油状物として5-ブロモ-2-[3-(2-エトキシ-2-オキソエチル) ピロリジン-1-イル]ベンズアルデヒド (455 mg) を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.69-1.79 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.46-2.49 (2H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.30-3.60 (3H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.99 (1H, s).

参考例 175

5-ブロモ-2-[3-(2-エトキシ-2-オキソエチル) ピロリジン-1-イル]ベンズアルデヒド (4.3 g)、2-(トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸tert
25 -ブチル (7.4 g) のトルエン (200 ml) 溶液を窒素雰囲気下で8時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗って硫

酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）で精製し褐色の油状物として（2E）－3－[5－ブロモ－2－[3－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピロリジン－1－イル]フェニル]－2－メチルアクリル酸tertブチル（2.64 g）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.53-1.65 (10H, m), 1.94 (3H, d, J=1.5 Hz), 2.10-2.20 (1H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.55-2.70 (1H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 3.20-3.36 (3H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.28 (2H, m), 7.54 (1H, s).

10 参考例 176

（2E）－3－[5－ブロモ－2－[3－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピロリジン－1－イル]フェニル]－2－メチルアクリル酸tertブチル（2.5 g）、4－（2－ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（1.71 g）、炭酸カリウム（1.99 g）のトルエン（50 ml）、エタノール（5 ml）、水（5 ml）懸濁液をアルゴン雰

15 囲気下1時間攪拌した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（324 mg）を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝18：1→ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、黄色の油状物として（2E）－3
20 －[4'－（2－ブトキシエトキシ）－4－[3－（2－エトキシ－2－オキソエチル）ピロリジン－1－イル]－1, 1'－ビフェニル－3－イル]－2－メチルアクリル酸tertブチル（1.87 g）を得た。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.27 (3H, t, J=6.3 Hz), 1.33-1.70 (14H, m), 2.01 (3H, d, J=1.2 Hz), 2.10-2.20 (1H, m), 2.46-2.48 (2H, m),
25 2.60-2.75 (1H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 3.20-3.45 (3H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 4.11-4.19 (4H, m), 6.84 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.96 (

2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.33-7.46 (4H, m), 7.69 (1H, s).

参考例 177

(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-イル]-1, 1'-ビフェニル-3-イル]-2-メ
 5 チルアクリル酸tertブチル(1.8 g)を酢酸エチル(20 ml)に溶かした後、4N
 塩酸-酢酸エチル溶液(23.9 ml)を加え、窒素雰囲気下、1日間攪拌した。0℃
 において水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグ
 ネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、得られた固体をヘキサンで洗い
 黄色の結晶として(2E)-3-[4'-(2-ブトキシエトキシ)-4-[3-(2-
 10 -エトキシ-2-オキソエチル)ピロリジン-1-イル]-1, 1'-ビフェニル-3-
 -イル]-2-メチルアクリル酸(1.42 g)を得た。

m.p. 115.5-116.5 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.33-
 1.80 (5H, m), 2.08 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.10-2.21 (1H, m), 2.46-2.49 (2H, m), 2
 15 .65-2.80 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.20-3.45 (3H, m), 3.55 (2H, t, $J=6.6$ Hz
), 3.80 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.12-4.19 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.98 (2
 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.36-7.47 (4H, m), 7.94 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_6$. Calcd. C, 70.70 ; H, 7.71 ; N, 2.75 : Found C, 70.33 ; H, 7
 :67 ; N, 2.71.

20 実験例

(1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

ヒト脾臓 cDNA から PCR 法で CCR5 遺伝子のクローニングを行った。0.5 ng
 の脾臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Samson らが報
 告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) している CCR
 25 5 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

WO99/32100の実験例(1)に記載の配列番号: 1 [配列の長さ: 34; 配

列の型：核酸；鎖の数：一本鎖；トポロジー：直鎖状；配列の種類：他の核酸 合成 DNA] と

WO 99/32100 の実験例 (1) に記載の配列番号：2 [配列の長さ：34；配列の型：核酸；鎖の数：一本鎖；トポロジー：直鎖状；配列の種類：他の核酸 合成 DNA] を

各 25 pmol ずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件：95℃で 1 分間、60℃で 1 分間、75℃で 5 分間を 30 サイクル)。その PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、約 1.0 kb の DNA 断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5 遺伝子をクローニングした。

(2) ヒト CCR5 発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素 XbaI (宝酒造) と BamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約 1.0 kb の DNA 断片を回収した。その DNA 断片と XbaI と BamHI で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA 3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌 JM109 のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pCKR5 を得た。

(3) ヒト CCR5 発現用プラスミドの CHO-K1 細胞への導入と発現

10% ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含む Ham's F12 培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ 750 ml (ベクトンディキンソン) で生育させた CHO-K1 細胞を 0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞を PBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5 分) し、PBS で懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNA を細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキュベットに 8×10^6 細胞と 10 μ g のヒト CCR5 発現用プラスミド pCKR5 を加え、電圧 0.25 kV、キャパシタンス 960 μ F 下でエレ

クトロポレーションした。その後、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に細胞を移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン（ライフテックオリエンタル）を500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 10^4 細胞/ ml となるように希釈して96ウェルプレート（ベクトンディキンソン）に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

次に、得られたジェネティシン耐性株を96ウェルプレート（ベクトンディキンソン）で培養した後、耐性株の中からCCR5発現細胞を選択した。即ち、200 pMの $[^{125}\text{I}]$ -RANTES（アマーシャム）をリガンドとして添加したアッセイバッファ（0.5% BSA, 20 mM HEPES（和光純薬, pH 7.2）を含むハムF12培地）中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、1 M NaOHを50 μl /ウェルで添加し攪拌して、 γ -カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CCR5/CHO株を選択した。

（4）CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに 5×10^4 細胞/ウェルでCCR5/CHO株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物（1 μM ）含んだアッセイバッファを各ウェルに加え、リガンドである $[^{125}\text{I}]$ -RANTES（アマーシャム）を100 pMになるように添加後、室温で40分間反応した。次に、アッセイバッファを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、200 μl のマイクロシンチー20（パッカード）を各ウェルに加え、トップカウント（パッカード）で放射活性を計測した。

上記の方法に従って、試験化合物のCCR5結合阻害率を測定した。結果を表1に示す。

〔表1〕

化合物番号	結合阻害率 (%)
-------	-----------

17	100
23	100

265

	2 6	9 0
	2 9	1 0 0
	3 5	1 0 0
	3 8	9 3
5	3 9	9 9
	4 0	1 0 0
	4 1	1 0 0
	4 2	1 0 0
	4 3	8 6
10	4 7	9 6
	4 8	9 8
	4 9	1 0 0
	5 0	1 0 0
	5 7	1 0 0
15	5 8	9 5
	5 9	8 9
	6 0	9 1
	6 1	9 4
	6 2	1 0 0

20 製剤例 1 カプセル剤

(1) (S s) - (2 E) - 3 - [4' - (2 - ブトキシエトキシ) - 4 - (3 - カ
 ルボキシピロリジン - 1 - イル) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] - 2 - メチル -
 N - [4 - [[(1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィ
 ニル] フェニル] アクリルアミド 4 0 m g

25 (2) ラクトース 6 1 m g

(3) 微結晶セルロース 1 8 m g

(4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

1 カプセル (内容物) 120 mg

(1)、(2)、(3) および (4) を混和した後、ゼラチンカプセルに封入する。

製剤例 2 カプセル剤

5 (1) (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N - [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド 40 mg

(2) ラクトース 61 mg

10 (3) 微結晶セルロース 18 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

1 カプセル (内容物) 120 mg

(1)、(2)、(3) および (4) を混和した後、ゼラチンカプセルに封入する。

製剤例 3 カプセル剤

15 (1) (S) - (2E) - 3 - [5 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル] - 2-メチル-N - [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド 40 mg

(2) ラクトース 61 mg

20 (3) 微結晶セルロース 18 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

1 カプセル (内容物) 120 mg

(1)、(2)、(3) および (4) を混和した後、ゼラチンカプセルに封入する。

製剤例 4 錠剤

25 (1) (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N

267

－ [4－ [[(1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル) メチル] スルフィニ
ル] フェニル] アクリルアミド 40 mg

(2) マンニトール 51.2 mg

(3) 微結晶セルロース 18 mg

5 (4) ヒドロキシプルピルセルロース 3.6 mg

(5) クロスカルメロースナトリウム 6 mg

(6) ステアリン酸マグネシウム 1.2 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3) および (4) を混和、顆粒化する。この顆粒に (5) および
10 (6) を加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例 5 錠剤

(1) (Ss)－(2E)－3－[4'－(2－ブトキシエトキシ)－4－(3－カ
ルボキシピロリジン－1－イル)－1,1'－ビフェニル－3－イル]－2－メチル－
N－[4－[[(1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル) メチル] スルフィ
15 ニル] フェニル] アクリルアミド 40 mg

(2) マンニトール 51.2 mg

(3) 微結晶セルロース 18 mg

(4) ヒドロキシプルピルセルロース 3.6 mg

(5) クロスカルメロースナトリウム 6 mg

20 (6) ステアリン酸マグネシウム 1.2 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3) および (4) を混和、顆粒化する。この顆粒に (5) および
(6) を加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例 6 錠剤

25 (1) (S)－(2E)－3－[5－[4－(2－ブトキシエトキシ) フェニル]－
2－ピロリジン－1－イルピリジン－3－イル]－2－メチル－N－[4－[[(1

268

ープロピル－1H－イミダゾール－5－イル)メチル]スルフィニル]フェニル]ア
クリルアミド 40mg

(2) マンニトール 51.2mg

(3) 微結晶セルロース 18mg

5 (4) ヒドロキシプルピルセルロース 3.6mg

(5) クロスカルメロースナトリウム 6mg

(6) ステアリン酸マグネシウム 1.2mg

1錠 120mg

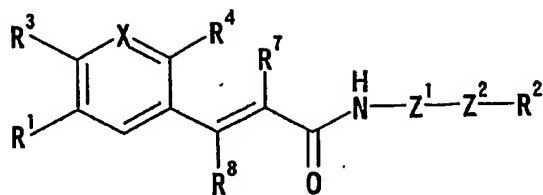
(1)、(2)、(3)および(4)を混和、顆粒化する。この顆粒に(5)および
10 (6)を加えて錠剤に加圧成型する。

産業上の利用可能性

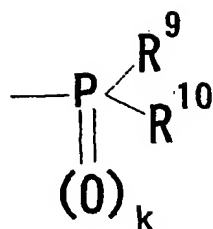
本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、強いCCR5拮抗作用を有し、かつ水に対する溶解度が向上しているため、ヒトにおける種々のHIVの感染症、
15 例えばAIDSの予防ならびに治療のために有利に使用できる。

特許請求の範囲

1. 式:



- [式中、R¹ は置換されていてもよい5または6員環を、R³ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ基を、R⁷、
- 5 R⁸ はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を、Z¹ はさらに置換されていてもよい5または6員の芳香環を、Z² はZ^{2 a} - W¹ - Z^{2 b} - (Z^{2 a} およびZ^{2 b} はそれぞれO, S (O) m (mは0, 1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基または結合手を、W¹ は置換されていてもよいアルキレン鎖、置換されていてもよいアルケニレン鎖または結合手を示す) で表される基を、Xは
- 10 C R (Rは水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアシル基を示すかまたは隣接のR⁴ と5または6員環脂環式複素環基を形成していてもよい) またはNを、R⁴ はN R⁵ R⁶ (R⁵、R⁶ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) を示すか、またはR⁵ と
- 15 R⁶ が結合しN R⁵ R⁶ で置換されていてもよい複素環基を示し、R² は(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 式:



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R⁹ および R¹⁰ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R⁹ および R¹⁰ は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、

5 (4) 置換されていてもよいアミノ基または (5) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物またはその塩。

2. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

3. R¹ がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モル
10 ホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランである請求項1記載の化合物。

4. R¹ が置換されていてもよいベンゼンである請求項1記載の化合物。

5. NR⁵ R⁶ が置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

6. Z¹ が (1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ -
- 4 アルキル基および (3) ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ - 4 アルコキ
15 シ基から選ばれた置換基で置換されていてもよいベンゼンである請求項1記載の化合物。

7. Z¹ がメチル基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいベンゼンである請求項1記載の化合物。

8. Z² が -Z^{2a} - W² - Z^{2b} - [Z^{2a} および Z^{2b} はそれぞれ O、S(O)_m
20 (mは0、1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基または結合手を示し、W² は置換されていてもよいアルキレン鎖を示す] で表される基である請求項1記載の化合物。

9. Z^2 が $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-S(O)_m-CH_2-$ (m は 0、1 または 2 を示す) で表される基である請求項 1 記載の化合物。

10. Z^2 が $-S(O)_m-CH_2-$ (m は 0、1 または 2 を示す) で表される基である請求項 1 記載の化合物。

5 11. R^2 が (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 置換されていてもよいアミジノ基または (4) 置換されていてもよいグアニジノ基である請求項 1 記載の化合物。

12. R^2 が置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよい含窒素複素環基である請求項 1 記載の化合物。

13. R^2 が式 $-NRR'$ (R および R' はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す) で表される請求項 1 記載の化合物。

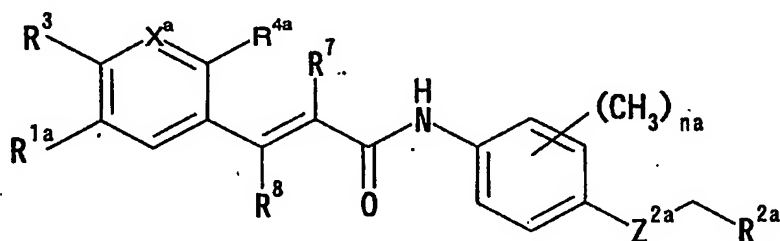
14. R^2 が置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基である請求項 1 記載の化合物。

15 15. R^2 が置換されていてもよいイミダゾリル基または置換されていてもよいトリアゾリル基である請求項 1 記載の化合物。

16. R^1 がそれぞれ置換基としてハロゲン、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシを有していてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピラン、 Z^1 が (1) ハロゲン原子、
25 (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基および (3) ハロゲ

ン原子で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基から選ばれた置換基で置換されていてもよいベンゼンを、 Z^2 が $-Z^{2a} - W^1 - Z^{2b} - [Z^{2a}$ および Z^{2b} はそれぞれ O 、 $S(O)_m$ (m は 0 、 1 または 2 を示す)、 $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていてもよいイミノ基または結合手、 W^1 が結合手またはそれぞれ置換基として $C_1 - 6$ アルキル、水酸基、ヒドロキシイミノ、 $C_1 - 6$ アルコキシイミノ有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン鎖または $C_2 - 4$ アルケニレン鎖、 R^2 が $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基または環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよく、 $C_1 - 4$ アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項 1 記載の化合物。

10 17. 式：



[式中、 R^{1a} は ($C_1 - 6$ アルコキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ) フェニルを、 R^{2a} は (1) $N - C_1 - 6$ アルキル- N -テトラヒドロピラニルアミノ、(2) 置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよいイミダゾリルまたは (3) 置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルで置換されていてもよいトリアゾリルを、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい低級アルコキシ基を、 R^{4a} は $NR^{5a}R^{6a}$ (R^{5a} 、 R^{6a} が結合し $NR^{5a}R^{6a}$ で置換されていてもよい複素環基を示す) を、 R^7 、 R^8 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を、 X^a は CH または N を、 na は 0 または 1 を、 Z^{2a} は結合手、 S 、 SO または SO_2 を示す] で表される化合物またはその塩。

20 18. Z^{2a} が SO である請求項 17 記載の化合物。

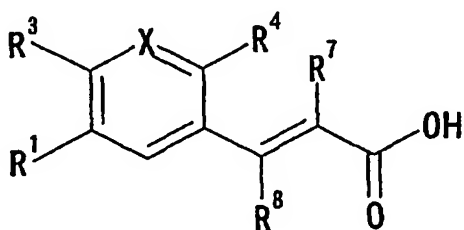
19. Z^{2a} の立体配置が (S) の SO である請求項 18 記載の化合物。

20. R^4 が置換されていてもよい 1-ピロリジニル基である請求項 17 記載の化合物。

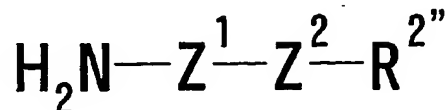
21. (Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-メチルピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、(Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド、(Ss) - (2E) - 3 - [4' - (2-ブトキシエトキシ) - 4 - (3-カルボキシピロリジン-1-イル) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミドおよびそれらのジアステレオマー。

22. (Ss) - (2E) - 3 - [5 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 2 - [3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] ピリジン-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミドおよびそのジアステレオマー、(S) - (2E) - 3 - [5 - [4 - (2-ブトキシエトキシ) フェニル] - 2-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル] - 2-メチル-N- [4 - [[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] アクリルアミド。

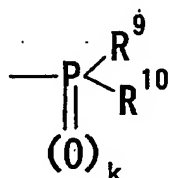
23. 式：



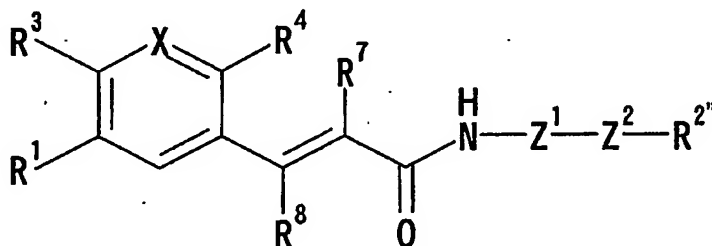
(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体と、式：



(式中、 Z^1 および Z^2 は請求項 1 記載と同意義であり、 $\text{R}^{2''}$ は (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基または (3) 式：



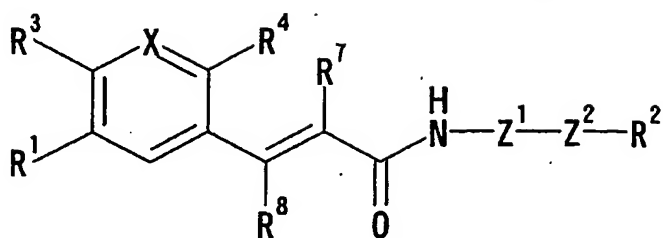
(式中、 k は 0 または 1 を示し、 k が 0 の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 R^9 および R^{10} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^5 および R^6 は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基を示す) で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付し、所望により、脱保護反応、酸化・還元反応および／または四級化反応に付すことを特徴とする式：



(式中、 $\text{R}^{2''}$ は上記と同意義であり、他の記号は請求項 1 記載と同意義である) で表される化合物またはその塩の製造法。

15 24. 式：

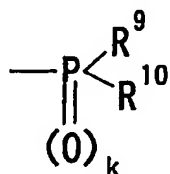
275



[式中、 R^1 は置換されていてもよい5または6員環を、 R^3 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよい低級アルコキシ基を、 R^7 、 R^8 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を、 Z^1 はさらに置換されていてもよい5または6員の芳香環を、 Z^2 は $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-$ (

5 Z^{2a} および Z^{2b} はそれぞれO, S (O) m (m は0、1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基または結合手を、 W^1 は置換されていてもよいアルキレン鎖、置換されていてもよいアルケニレン鎖または結合手を示す) で表される基を、 X はCR (R は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよいアシル基を示すかまたは隣接の R^4 と5または6員環脂環式複素環基を形成していてもよい) またはNを、 R^4 は NR^5R^6 (R^5 、 R^6 はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す) を示すか、または R^5 と R^6 が結合し NR^5R^6 で置換されていてもよい複素環基を示し、 R^2 は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式:

15



(式中、 k は0または1を示し、 k が0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成してい

てもよく、 R^9 および R^{10} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^9 および R^{10} は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、

(4) 置換されていてもよいアミノ基または (5) 置換されていてもよいグアニジ

5 ノ基を示す] で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有する医薬。

25. CCR拮抗剤である請求項24記載の医薬。

26. CCRがCCR5および/またはCCR2である請求項25記載の医薬。

27. CCRがCCR5である請求項25記載の医薬。

28. HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血
10 性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症、動脈硬化または移植片対宿主病の予防・治療
剤である請求項24記載の医薬。

29. HIVの感染症の予防・治療剤である請求項24記載の医薬。

30. AIDSの予防・治療剤である請求項24記載の医薬。

31. AIDSの病態進行抑制剤である請求項24記載の医薬。

15 32. HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血
性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症、動脈硬化または移植片対宿主病の予防または
治療方法であって、それを必要とする対象に請求項1記載の化合物、その塩またはそ
のプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする方法。

33. HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血
20 性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症、動脈硬化または移植片対宿主病の予防・治療
剤を製造するための請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D233/64, 401/12, 401/14, 403/12, 491/20, A61K31/4164, 31/4178, 31/4439, 41/454, 31/4709, 31/5377, 31/55, A61P9/00, 9/10, 13/12, 29/00, 31/18, 37/02, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D233/64, 401/12, 401/14, 403/12, 491/20, A61K31/4164, 31/4178, 31/4439, 41/454, 31/4709, 31/5377, 31/55, A61P9/00, 9/10, 13/12, 29/00, 31/18, 37/02, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/32100 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 01 July, 1999 (01.07.99), & JP 2000-128782 A & EP 1039899 A & US 6268354 B1 & US 6376536 B1	1-31, 33
X	WO 00/68203 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 16 November, 2000 (16.11.00), & JP 2001-26586 A & EP 1182195 A	1-31, 33
X	WO 01/41808 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 14 June, 2001 (14.06.01), & JP 2001-302544 A & EP 1236476 A & US 2003/78189 A1	1-31, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 April, 2004 (08.04.04)

Date of mailing of the international search report
27 April, 2004 (27.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001181

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP 2004-2402 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 08 January, 2004 (08.01.04), (Family: none)	1-31,33
P,X	JP 2003-335776 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 28 November, 2003 (28.11.03), (Family: none)	1-31,33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001181

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 32 pertains to method for treatment of the human body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D233/64, 401/12, 401/14, 403/12, 491/20, A61K31/4164, 31/4178, 31/4439, 31/454, 31/4709, 31/5377, 31/55, A61P9/00, 9/10, 13/12, 29/00, 31/18, 37/02, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D233/64, 401/12, 401/14, 403/12, 491/20, A61K31/4164, 31/4178, 31/4439, 31/454, 31/4709, 31/5377, 31/55, A61P9/00, 9/10, 13/12, 29/00, 31/18, 37/02, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/32100 A2 (TAKEDA CHIMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1999.07.01 & JP 2000-128782 A & EP 1039899 A & US 6268354 B1 & US 6376536 B1	1-31, 33
X	WO 00/68203 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000.11.16 & JP 2001-26586 A & EP 1182195 A	1-31, 33
X	WO 01/41808 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001.06.14 & JP 2001-302544 A & EP 1236476 A & US 2003/78189 A1	1-31, 33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.04.2004

国際調査報告の発送日

27.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4 P

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	JP 2004-2402 A (武田薬品工業株式会社) 2004. 01. 08 (ファミリーなし)	1-31, 33
PX	JP 2003-335776 A (武田薬品工業株式会社) 2003. 11. 28 (ファミリーなし)	1-31, 33

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 32 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
ヒトの治療方法に係る発明である。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。